

СРПСКИ АРХИВ

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

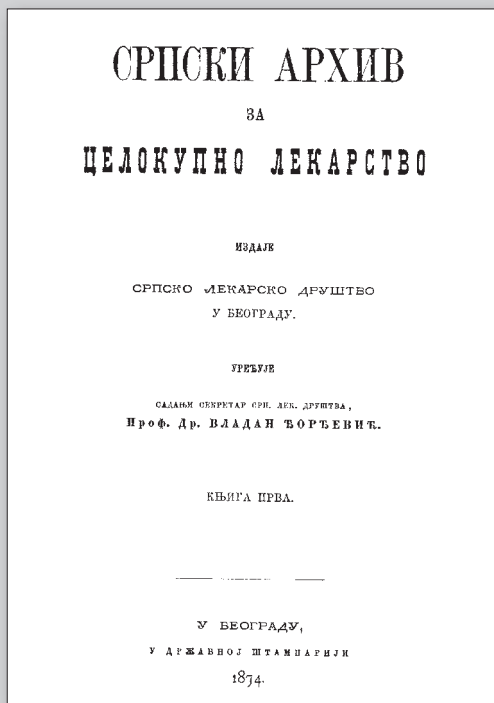


ГОДИШТЕ 140.
ЈУЛ-АВГУСТ 2012.
СВЕСКА 7-8

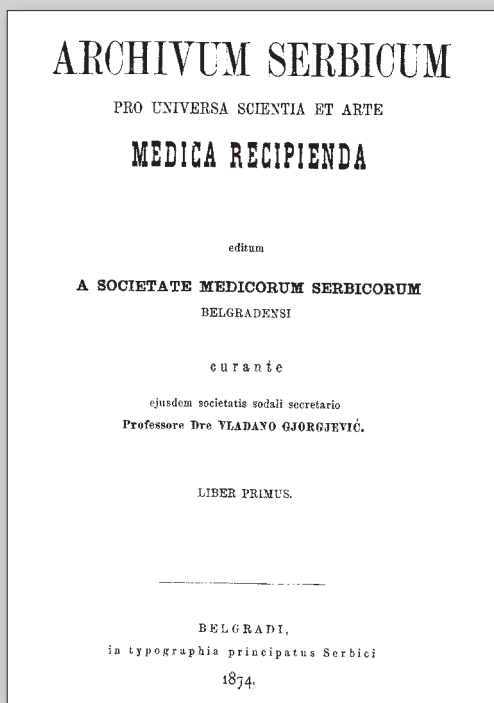
VOLUME 140
JULY-AUGUST 2012
NUMBER 7-8

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

OFFICIAL JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY FOUNDED IN 1872



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



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

Српски архив за целокупно лекарство је часопис Српског лекарског друштва основан 1872. године, у којем се објављују радови чланова Српског лекарског друштва, претплатника часописа и чланова других друштава медицинских и сродних струка. Часопис објављује: оригиналне радове, саопштења, приказе болесника, прегледе литературе, радове из историје медицине, радове за праксу, радове 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 тврдиње произвођача.

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

Serbian Archives of Medicine is the Journal of the Serbian Medical Society, founded in 1872, which publishes articles by the members of the Serbian Medical Society, subscribers, as well as members of other associations of medical and related fields. The Journal publishes: original articles, communications, case reports, review articles, articles on history of medicine, articles for practitioners, articles 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.



ИЗДАВАЧ

Српско лекарско друштво
Џорџа Вашингтона 19, 11000 Београд, Србија
Председник: академик Радоје Чоловић
Председник Издавачког савета:
прим. др Мирјана Лапчевић
Интернет страна: <http://www.sld.org.rs>

АДРЕСА УРЕДНИШТВА

Српско лекарско друштво
Џорџа Вашингтона 19, 11000 Београд, Србија
Телефон: +381 (0)11 3245 149
Е-пошта: srp-arhiv@bvc.com.net
Интернет страна: www.srp-arh.rs

ПРЕТПЛАТА И ЕКСПЕДИЦИЈА

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

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

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

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

Copyright © 2012 Српско лекарско друштво.
Сва права заштићена.

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

ISSN 0370-8179; ISSN Suppl 0354-2793

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

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

JULY-AUGUST 2012

NUMBER 7-8

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

ОРИГИНАЛНИ РАДОВИ • ORIGINAL ARTICLES

ПРИМЕНА ФАСЦИЈЕ ТЕМПОРАЛНОГ МИШИЋА И ХРСКАВИЦЕ ТРАГУСА УШНЕ ШКОЉКЕ У МИРИНГОПЛАСТИЦИ КОД ДЕЦЕ	408-411
Иван Баљошевић, Јовица Миловановић, Владан Шубаревић, Младен Новковић, Катарина Станковић	
APPLICATION OF FASCIA OF THE TEMPORAL MUSCLE AND CARTILAGE OF THE AURICULAR TRAGUS IN MYRINGOPLASTY IN CHILDREN	
Ivan Baljošević, Jovica Milovanović, Vladan Šubarević, Mladen Novković, Katarina Stanković	
АНАЛИЗА ДЕБЉИНЕ МЕКИХ ТКИВА КОД ОСОБА С МАЛОКЛУЗИЈАМА ДРУГЕ КЛАСЕ ПРВОГ И ДРУГОГ ОДЕЉЕЊА	412-418
Татјана Танић, Зорица Блажеј, Владимир Митић	
ANALYSIS OF SOFT TISSUE THICKNESS IN PERSONS WITH MALOCCLUSIONS OF CLASS II DIVISION 1 AND CLASS II DIVISION 2	
Tatjana Tanić, Zorica Blažej, Vladimir Mitić	
СМАЊЕЊЕ ВЕЛИЧИНЕ ЗУБА У ПРАИСТОРИЈСКИМ ПОПУЛАЦИЈАМА НА ТЕРИТОРИЈИ СРБИЈЕ	419-424
Тина Пајевић, Тијана Сесса, Јована Јулоски, Бранислав Глишић	
TEETH SIZE REDUCTION IN THE PREHISTORIC POPULATIONS IN SERBIA	
Tina Pajević, Tijana Sessa, Jovana Juloski, Branislav Glišić	
ПРОСПЕКТИВНА СТУДИЈА ПРИМЕНЕ НЕБИВОЛОЛА У ЛЕЧЕЊУ ОСОБА С АРТЕРИЈСКОМ ХИПЕРТЕНЗИЈОМ	425-430
Небојша Деспотовић, Даница Матић-Цветковић, Бранислава Ивановић	
PROSPECTIVE FOLLOW-UP OF NEBIVOLOL IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION	
Nebojša Despotović, Danica Matić-Cvetković, Branislava Ivanović	
ФИЗИОЛОШКА АДАПТАЦИЈА МОРФОЛОШКИХ И КАРДИОВАСКУЛАРНИХ ПАРАМЕТАРА НА ФИЗИЧКУ АКТИВНОСТ ВРХУНСКИХ СПОРТИСТА	431-435
Марина Ђелић, Славица Шарановић, Јован Златковић, Владимир Илић, Драган Радовановић, Дејан Нешић, Марија Џодан, Сања Мазих	
PHYSIOLOGICAL ADAPTATION OF ANTHROPOMETRIC AND CARDIOVASCULAR PARAMETERS ON PHYSICAL ACTIVITY OF ELITE ATHLETES	
Marina Djelić, Slavica Šaranović, Jovan Zlatković, Vladimir Ilić, Dragan Radovanović, Dejan Nešić, Marija Džodan, Sanja Mazić	
ИСПИТИВАЊЕ ПОВЕЗАНОСТИ ПАРАМЕТАРА ГАСНИХ АНАЛИЗА АРТЕРИЈСКЕ И ВЕНСКЕ КРВИ КОД БОЛЕСНИКА С АКУТНИМ ПОГОРШАЊЕМ ХРОНИЧНЕ ОПСТРУКТИВНЕ БОЛЕСТИ ПЛУЋА	436-440
Милош Нововић, Весна Топић	
CORRELATION BETWEEN ARTERIAL AND VENOUS BLOOD GAS ANALYSIS PARAMETERS IN PATIENTS WITH ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	
Miloš Novović, Vesna Topić	
ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК СИНДРОМА АКУТНОГ РЕСПИРАТОРНОГ ДИСТРЕСА КОД ОСОБА ОБОЛЕЛИХ ОД ГРИПА А (H1N1)	441-447
Зорана Ђорђевић, Зорица Лазих, Олгица Гајовић, Предраг Чановић, Зоран Тодоровић, Жељко Мијаиловић, Зоран Букумирић, Радојица Столић	
RISK FACTORS FOR ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH TYPE A INFLUENZA (H1N1)	
Zorana Djordjević, Zorica Lazić, Olga Gajović, Predrag Čanović, Zoran Todorović, Željko Mijailović, Zoran Bukumirić, Radojica Stolić	
ЕФИКАСНОСТ И СИГУРНОСТ ПРИМЕНЕ ПЕГИЛОВАНОГ ИНТЕРФЕРОНА АЛФА-2А И РИБАВИРИНА У ЛЕЧЕЊУ БОЛЕСНИКА С ХРОНИЧНИМ ХЕПАТИТИСОМ Ц У РЕПУБЛИЦИ СРБИЈИ	448-455
Милена Божић, Ксенија Бојовић, Милотка Фабри, Дарко Ножић, Бојан Тркуља, Ивана Милошевић	
EFFICACY AND SAFETY OF PEGINTERFERON ALFA-2A AND RIBAVIRIN TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C IN THE REPUBLIC OF SERBIA	
Milena Božić, Ksenija Bojović, Milotka Fabri, Darko Nožić, Bojan Trkulja, Ivana Milošević	
ВЕЋА ДОЗА ЕРИТРОПОЕТИНА ЗА КОРЕКЦИЈУ АНЕМИЈЕ КОД БОЛЕСНИКА С ЕНДЕМСКОМ НЕФРОПАТИЈОМ	456-461
Љиљана Лукић, Ђорђе Митровић, Санда Ковачевић, Момир Станишић, Снежана Пелемиш, Јелица Тешић, Славен Вакичић, Љубица Ђукановић	
HIGHER DOSE OF ERYTHROPOIETIN FOR ANEMIA CORRECTION IN BALKAN ENDEMIC NEPHROPATHY PATIENTS	
Ljiljana Lukić, Djordje Mitrović, Sanda Kovačević, Momir Stanišić, Snežana Peleмиш, Jelica Tešić, Slaven Vakičić, Ljubica Djukanović	
КВАЛИТЕТ ЖИВОТА И РЕЗУЛТАТИ ЛЕЧЕЊА БОЛЕСНИКА С НЕМЕТАСТАТСКИМ КАРЦИНОМОМ ПРОСТАТЕ НАКОН ПРИМЕНЕ ТОТАЛНЕ АНДРОГЕНЕ БЛОКАДЕ САМОСТАЛНО И С РАДИОТЕРАПИЈОМ	462-468
Лела Миловановић, Благоје Миловановић	
QUALITY OF LIFE AND RESULTS OF TOTAL ANDROGEN BLOCKADE ALONE AND WITH RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF NONMETASTATIC PROSTATE CANCER	
Lela Milovanović, Blagoje Milovanović	
ЕФИКАСНОСТ ФЕНТИКОНАЗОЛА У ЛЕЧЕЊУ ВАГИНАЛНЕ КАНДИДИЈАЗЕ	469-474
Биљана Живалјевић, Илија Голубовић, Јелена Сератлић, Петар Николић, Душан Симић, Ивица Магдић, Снежана Марић-Крејовић, Данијела Марковић-Кнежевић, Снежана Крсмановић	
EFFICIENCY OF FENTICONAZOLE FOR THE TREATMENT OF VAGINAL CANDIDIASIS	
Biljana Živaljević, Ilija Golubović, Jelena Seratlić, Petar Nikolić, Dušan Simić, Ivica Magdić, Snežana Marić-Krejić, Danijela Marković-Knežević, Snežana Krsmanović	
ВРЕДНОСТ УПИТНИКА ЗА ПРОЦЕНУ ФУНКЦИЈСКОГ СТАЊА ДЕЦЕ ОБОЛЕЛЕ ОД ЈУВЕНИЛНОГ ИДИОПАТСКОГ АРТРИТИСА У ПРЕДВИЂАЊУ ИСХОДА БОЛЕСТИ	475-481
Гордана Сушић, Роксанда Стојановић, Нада Ђуровић	
ABILITY OF THE CHILDHOOD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE IN PREDICTING OUTCOME OF PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS	
Gordana Sušić, Roksanda Stojanović, Nada Djurović	
EVALUATION OF UTILIZATION AND EFFICACY OF GENERAL HOSPITALS IN SERBIA: IS THERE A SHIFT FORWARD?	482-488
Љиљана Црнчевић-Радовић, Драгољуб Ђокић, Славица Џижић-Борјановић	
ПРОЦЕНА КОРИШЋЕЊА И ЕФИКАСНОСТИ ОПШТИХ БОЛНИЦА У СРБИЈИ: ИМА ЛИ ПОМАКА?	
Љиљана Црнчевић-Радовић, Драгољуб Ђокић, Славица Жижић-Борјановић	

TEACHING ABOUT QUALITY IMPROVEMENT IN SPECIALIST TRAINING FOR FAMILY MEDICINE IN SLOVENIA.....	489-494
Marija Petek Šter, Igor Mihailović, Igor Švab, Janko Kersnik	

НАСТАВА О УНАПРЕЂЕЊУ КВАЛИТЕТА ЗА ЛЕКАРЕ НА СПЕЦИЈАЛИЗАЦИЈИ ПОРОДИЧНЕ МЕДИЦИНЕ У СЛОВЕНИЈИ
Марија Петек Штер, Игор Михаиловић, Игор Шваб, Јанко Керсник

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА • CASE REPORTS

ORTHOGRADE ENDODONTIC RETREATMENT OF TEETH WITH INDIVIDUAL CAST POSTS: REPORT OF TWO CASES.....	495-499
Bojana Ramić, Igor Stojanac, Milica Premović, Milan Drobac, Ljubomir Petrović	
ПОНОВНО ОРТОГРАДНО ЕНДОДОНТСКО ЛЕЧЕЊЕ ЗУБА С ИНДИВИДУАЛНИМ КАНАЛНИМ НАДОГРАДЊАМА – ПРИКАЗ ДВА СЛУЧАЈА	
Бојана Рамић, Игор Стојанац, Милица Премовић, Милан Дробац, Љубомир Петровић	
ADRENCORTICOTROPIN-DEPENDENT HYPERCORTISOLISM: IMAGING VERSUS LABORATORY DIAGNOSIS	500-504
Milina Tančić-Gajić, Svetlana Vujović, Miomira Ivović, Miloš Stojanović, Ljiljana Marina, Marija Barać, Dragan Micić	
АДРЕНОКОРТИКОТРОПИН-ЗАВИСНИ ХИПЕРКОРТИЦИЗАМ: ВИЗУЕЛИЗАЦИЈА У ОДНОСУ НА ЛАБОРАТОРИЈСКУ ДИЈАГНОЗУ	
Милина Танчић-Гајић, Светлана Вујовић, Миомира Ивовић, Милош Стојановић, Љиљана Марина, Марија Бараћ, Драган Мицић	
SUCCESSFUL NON-STANDARD APPROACHES TO MASSIVE HEMOPTYSIS IN INVASIVE PULMONARY ASPERGILLOSIS	505-507
Mirjana Mitrović, Ivo Elezović, Nada Suvajdžić-Vuković, Darko Antić	
УСПЕШНИ НЕСТАНДАРДНИ ПРИСТУПИ ЛЕЧЕЊУ МАСИВНЕ ХЕМОПТИЗИЈЕ КОД БОЛЕСНИКА С ИНВАЗИВНОМ АСПЕРГИЛОЗОМ ПЛУЋА	
Мирјана Митровић, Иво Елезовић, Нада Сувајдџић-Вуковић, Дарко Антић	
CONGENITAL ARTERIOVENOUS FISTULA OF THE HORSESHOE KIDNEY WITH MULTIPLE HEMANGIOMAS.....	508-510
Miodrag Lazić, Jovan Hadži-Djokić, Dragoslav Bašić, Miodrag Ćimović	
КОНГЕНИТАЛНА АРТЕРИОВЕНСКА ФИСТУЛА ПОТКОВИЧАСТОГ БУБРЕГА С МУЛТИПЛИМ ХЕМАНГИОМИМА	
Миодраг Лазич, Јован Хаџи-Ђокић, Драгослав Башић, Миодраг Ћимовић	
HETEROOTOPIC PREGNANCY AFTER IN VITRO FERTILIZATION AND EMBRYO TRANSFER: A CASE REPORT	511-514
Radmila Sparić, Snežana Buzadžić, Rajka Argirović, Danijela Bratić, Darko Plečaš	
ХЕТЕРОТОПИЧНА ТРУДНОЋА НАКОН ФЕРТИЛИЗАЦИЈЕ <i>IN VITRO</i> И ТРАНСФЕРА ЕМБРИОНА: ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА	
Радмила Спарич, Снежана Бузаџић, Рајка Аргировић, Данијела Братић, Дарко Плећаш	
ЛЕЧЕЊЕ ПСЕУДОАРТРОЗЕ ПОТКОЛЕНИЦЕ НАКОН СТРЕЛНОГ РАЊАВАЊА И СПОЉАШЊЕ СКЕЛЕТНЕ ФИКСАЦИЈЕ – ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА.....	515-520
Иван Голубовић, Зоран Вукашиновић, Предраг Стојиљковић, Зоран Голубовић, Данило Стојиљковић, Зоран Радовановић, Ненад Илић, Стево Најман, Александар Вишњић, Стојанка Арсић, Момчило Тодоровић	
SURGICAL TREATMENT OF TIBIAL NONUNION AFTER WOUNDING BY HIGH VELOCITY MISSILE AND EXTERNAL FIXATORS: A CASE REPORT	
Ivan Golubović, Zoran Vukašinović, Predrag Stojiljković, Zoran Golubović, Danilo Stojiljković, Zoran Radovanović, Nenad Ilić, Stevo Najman, Aleksandar Višnjić, Stojanka Arsić, Momčilo Todorović	

ПРЕГЛЕДИ ЛИТЕРАТУРЕ • REVIEW ARTICLES

АТРИЈАЛНА ФИБРИЛАЦИЈА ПОСЛЕ ХИРУРШКЕ РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЈЕ МИОКАРДА: МОГУЋНОСТИ ПРЕВЕНЦИЈЕ.....	521-527
Биљана Обреновић-Кирћански, Бојана Орбовић, Миле Вранеш, Биљана Парапид, Наташа Ковачевић-Костић, Милош Велиновић, Стана Ристић	
ATRIAL FIBRILLATION AFTER CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY: POSSIBILITIES OF PREVENTION	
Biljana Obrenović-Kirćanski, Bojana Orbović, Mile Vraneš, Biljana Parapid, Nataša Kovačević-Kostić, Miloš Velinović, Stana Ristić	
КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈ РЕСТЕНОЗЕ УНУТРАШЊЕ КАРОТИДНЕ АРТЕРИЈЕ НАКОН КАРОТИДНЕ ЕНДАРТЕРЕКТОМИЈЕ.....	528-532
Ђорђе Радак, Слободан Танасковић, Срђан Бабић, Никола Алексић	
CLINICAL SIGNIFICANCE OF INTERNAL CAROTID ARTERY RESTENOSIS FOLLOWING CAROTID ENDARTERECTOMY	
Djordje Radak, Slobodan Tanasković, Srdjan Babić, Nikola Aleksić	
ЧУКЉЕВИТО СТОПАЛО.....	533-536
Зоран Вукашиновић, Надан Микић	
BUNION FOOT	
Zoran Vukašinović, Nadan Mikić	

ИСТОРИЈА МЕДИЦИНЕ • HISTORY OF MEDICINE

ДР ЕЛИЗАБЕТА РОС – ХЕРОИНА И ЖРТВА ПРВОГ СВЕТСКОГ РАТА У СРБИЈИ.....	537-542
Желимир Микић, Александар Лешић	
DR. ELIZABETH ROSS: HEROINE AND VICTIM OF THE WORLD WAR I IN SERBIA	
Želimir Mikić, Aleksandar Lešić	

ПИСМО УРЕДНИШТВУ

О ЈЕЗИКУ, РОДЕ, ДА ТИ ПОЈЕМ.....	543-544
---	----------------

УПУТСТВО АУТОРИМА • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS.....	546-551
--	----------------

Примена фасције темпоралног мишића и хрскавице трагуса ушне шкољке у мирингопластици код деце

Иван Баљошевић¹, Јовица Миловановић^{2,3}, Владан Шубаревић¹, Младен Новковић¹,
Катарина Станковић¹

¹Служба за децу оториноларингологију, Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“, Београд, Србија;

²Клиника за оториноларингологију и максилотомајалну хирургију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Перфорације бубне опне могу код деце изазвати честе и понављане инфекције средњег ува, као и последични губитак слуха.

Циљ рада Циљ рада био је да се укаже на предности и недостатке примене различитих реконструктивних материјала у мирингопластици.

Методе рада Од јула 2001. до јула 2009. године код 76 деце изведено је 88 мирингопластика због перфорација на бубној опни. Деца су била узраста од шест до 16 година (просечно 11,9 година). Утврђени су и анализирани величина, локализација и узрок настанка перфорације, стање на супротном ува, материјал за реконструкцију, стање слуха пре и после операције, као и постоперационе компликације. У реконструкцији су коришћене фасција темпоралног мишића и хрскавица трагуса ушне шкољке.

Резултати У 43 случаја (48%) коришћена је фасција темпоралног мишића, а у 45 случајева (52%) хрскавица узета са трагуса ушне шкољке. Хируршким успехом сматрала се нетакнута бубна опна током посматраног периода, као и кохлеарна резерва мања од 10 dB, што је регистровано код 73 детета (83%). Поновна перфорација је установљена код 12 деце (13%): код осморо када је реконструкција вршена фасцијом (18,6%), а код четворо када је коришћена хрскавица трагуса (9,3%). Ретракција бубне опне забележена је код три испитаника (4%) код којих је примењена фасција темпоралног мишића.

Закључак Мирингопластика се може успешно извести са добрим функционалним резултатима. Фактори ризика су рани узраст, величина перфорације бубне опне и патолошке промене на другом ува. Хируршко лечење треба извести у подручју сувог ува. За затварање обостраних перфорација треба користити хрскавицу, због мањег степена поновне перфорације и ретракције. Релативно мали број испитаника је вероватно разлог што, осим за рани узраст, остале разлике нису достигле ниво статистичке значајности.

Кључне речи: мирингопластика; деца; хируршке технике

УВОД

Перфорације бубне опне настале после патолошких процеса могу код деце изазвати значајне нелагодности, као што су: честе и понављане инфекције средњег ува, последични губитак слуха, отежан развој говора и успорен интелектуални развој. Ова деца морају да избегавају пливање, а с друге стране, често се обраћају доктору ради лечења. Зато је неопходно хируршким путем затворити перфорацију на бубној опни и побољшати слух, јер ће се тиме побољшати квалитет живота ове деце, њихов интелектуални и развој говора. У литератури успех тимпанопластике тип I (мирингопластика) је између 56% и 94% [1, 2]. Па ипак, поједини аутори не препоручују извођење тимпанопластике код деце [3]. Они сматрају да је успех операције код деце много слабији него код одраслих, а тај слабији успех повезују са бројним факторима који обухватају честе инфекције

је дисајних путева, релативно слабију функцију Еустахијеве тубе, ослабљен имунитет, узак спољашњи ушни канал и техничке потешкоће, отежан постоперациони надзор и немогућност сарадње с болесником.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се укаже на предности и недостатке примене различитих реконструктивних материјала у мирингопластици код деце.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживањем је обухваћена серија болесника оперисаних на Оториноларинголошком одељењу Института за здравствену заштиту мајке и детета Србије у Београду, који је терцијарна клиничка установа за ле-

Correspondence to:

Ivan BALJOŠEVIĆ
Institut za zdravstvenu zaštitu
majke i deteta Srbije
Radoja Dakića 6-8
11070 Novi Beograd
Srbija
ivan.baljosevic@gmail.com

чење деце. Од јула 2001. до јула 2009. године код 76 деце изведено је 88 мирингопластика због перфорација на бубној опни. Деца су била узраста од шест до 16 година (просечно 11,9 година). Дијагноза обољења је постављена на основу клиничких симптома болести, те отоскопског и отомироскопског прегледа. Код све деце урађена је тонална аудиометрија на апарату *Interacoustics AD*. Отомироскопијом је перфорација означена као „мала” (када је била мања од 25% бубне опне), „средња” (када је била између 25% и 50%) и „велика” (када је заузима више од 50% површине бубне опне). Место перфорације је класификовано као предња, задња и тотална перфорација.

Из студије су искључена деца с холестеатомом средњег ува и с оштећењем слушног ланца. Акутна инфекција ува је била контраиндикација за операцију.

Хируршко лечење је изведено под оперативним микроскопом, ретроаурикуларним и ендауралним приступом у општој анестезији, применом технике *underlay*. У реконструкцији су коришћене фасција темпоралног мишића и хрскавица трагуса ушне шкољке. Успешно затварање перфорација је дефинисано када је бубна опна остала нетакнута годину дана после операције. Успех у побољшању слуха је дефинисан као побољшање од најмање 10 dB у две изабране фреквенције, поредећи с преоперационим ваздушним провођењем звука. Критичне (граничне) вредности пре и после операције мерене су на 500, 1000 и 2000 Hz.

Примењена је анализа значајности разлике (χ^2 -тест) и утврђена статистичка значајност између две посматране групе испитаника.

РЕЗУЛТАТИ

Од 76 деце, 42 детета (55%) су била мушког, а 34 (45%) женског пола. Болест је у просеку трајала 2,3 године (од шест месеци до пет година). После операције деца су у просеку надгледана 12 месеци (од шест месеци до две године). Перфорација бубне опне оба ува дијагностикована је код осморо деце (10,5%). Од 88 изведених мирингопластика, у 17 случајева (19%) деца су у тренутку операције била млађа од седам година, у 44 случаја (50%) имала су између осам и 12 година, а у 27 случајева (31%) између 12 и 16 година.

Пре хируршког лечења предња перфорација је утврђена у 20 случајева (23%), задња у 17 (19%), централна у 29 (33%), а тотална у 22 случаја (25%). Мала перфорација је установљена у 17 случајева (19%), средња у 33 (38%), а велика у 38 (43%). Код свих болесника операција је изведена на сувом увету. Перфорација настала после вађења вентилационих цевчица забележена је у 26 случајева (29%), после рецидивирајућег акутног отитиса у 15 (17%), а након хроничног отитиса у 47 (54%) случајева (Табела 1). Тоналном аудиометријом је пре хируршког лечења код све деце дијагностиковано оштећење слуха благог степена кондуктивног типа, с разликом између ваздушне и коштане прово-

Табела 1. Локализација, величина и узрок перфорација бубне опне
Table 1. Site, size and cause of tympanic membrane perforations

Перфорација Perforation		Укупан број болесника Total number of patients	Успех после операције Success after operation
Локализација Site	Предња Anterior	20	19 (95%)
	Задња Posterior	17	16 (94%)
	Централна Central	29	25 (86%)
	Тотална Total	22	17 (77%)
Величина Size	Мала Small	17	17 (100%)
	Средња Medium	33	33 (100%)
	Велика Large	38	26 (68%)
Узрок Cause	После уклањања вентилационих цевчица After extractions of ventilation tubes	27	23 (85%)
	Рецидивантни отитис Recurrent otitis	15	11 (73%)
	Хронични отитис Chronic otitis	47	40 (85%)

дљивости звука (кохлеарна резерва) од 10 dB до 20 dB. Код 35% деце су пре извођења тимпаноластике аденоидне вегетације хируршки уклоњене због других индикација (секреторни отитис, хипертрофија, рецидивирајући аденоидитис).

Изведена је мирингопластика и реконструкцијским материјалом затворено оштећење на бубној опни. У 43 случаја (48%) коришћена је фасција темпоралног мишића, а у 45 случајева (52%) хрскавица узета са трагуса ушне шкољке. Код 73 детета (83%) бубна опна је остала нетакнута током посматраног периода, док је поновна перфорација забележена код 12 деце (13%), а ретракција бубне опне код три испитаника код која је коришћена фасција (4%). Кохлеарна резерва мања од 10 dB установљена је код 73 болесника (83%). Поновна перфорација је забележена код 12 деце (13,6%): код осморо када је реконструкција вршена фасцијом (18,6%), а код четворо када је коришћена хрскавица трагуса ушне шкољке (9,3%). То су била деца млађа од десет година у шест случајева (50%), а без уклоњених крајника у четири случаја (33%). Реч је била о великим перфорацијама бубне опне код свих 12 испитаника (100%) и о перфорацијама на другом уву у шест случајева (75%). Поновне перфорације после реконструкције фасцијом су код све деце биле веће од 5 mm, те је била потребна нова операција. У другом акту је увек коришћена хрскавица узета са трагуса ушне шкољке. Поновне перфорације после реконструкције хрскавицом су у свим случајевима биле мање од 3 mm, па је процењено да не треба вршити нову операцију. Утврђено је да нема статистички значајне разлике у настанку поновне перфорације када су коришћени фасција или трагус ($p=0,24$; $\chi^2=1,34$).

ДИСКУСИЈА

Мирингопластика је ефикасан хируршки поступак којим се може веома успешно затворити перфорација на бубној опни. Постоје различита мишљења о факторима ризика који могу да утичу на успех тимпанопластике тип I или мирингопластике код деце. То су многи анатомски и функционални фактори, попут узраста пацијента, величине и места перфорације, стања на другом уву, материјала за графт, хируршке технике и преоперационог нивоа слуха [3, 4]. Препоручује се да се тимпанопластика тип I не врши код деце млађе од 10 година због тога што је неуспех операције већи код мале деце. Блек (*Black*) и сарадници [5] и Мекдоналд (*MacDonald*) и сарадници [6] наводе да је успех много слабији код деце млађе од осам година. Сматра се да су дисфункција Еустахијеве тубе, понављане инфекције горњег респираторног тракта, нередовни долазци на контролне прегледе и честе поновне перфорације бубне опне главни разлози за одлагање процедуре до одређеног животног доба, које може да варира између 10. и 14. године. Неки аутори сматрају да је перфорација бубне опне еквивалент вентилационој цевчици, те се не мора журити са њеним затварањем [7].

С друге стране, Кар (*Carr*) и сарадници [8] и Кајлан (*Caylan*) и сарадници [1] сматрају да узраст болесника нема утицаја на успех мирингопластике. У нашем истраживању шесторо деце (50%) с поновном перфорацијом било је млађе од 10 година, тако да се не може са сигурношћу тврдити да узраст има главну улогу на успех операције. Ђаноли (*Gianoli*) и сарадници [9] су указали на то да аденоидектомија изведена пре тимпанопластике смањује ризик од развоја поновне перфорације. У нашем истраживању 35% болесника с поновном перфорацијом имало је раније уклоњене крајнике. То се може објаснити чињеницом да деца имају честе инфекције крајника које се последично, преко Еустахијеве тубе, могу пренети на средње уво и угрозити успех операције. Свакако да функција Еустахијеве тубе може бити важан прогностички фактор у хирургији обољења средњег ува. Ниједан прост тест не може измерити све аспекте функције Еустахијеве тубе. Неки аутори су показали да доступни тестови имају само ограничене прогностичке вредности тако што показују да добра функција Еустахијеве тубе може предвидети добар исход, али да лоша функција не мора обавезно предвидети слаб исход [10, 11]. Веома је важно знати какво је стање на другом уву, јер ако постоји уво на које болесник не чује добро, постојећа перфорација на тој бубној опни, отореја или слаб слушни праг, као обострана патологија ува, онда то указује на тешку дисфункцију Еустахијеве тубе.

Уочено је да је успех мањи код деце с перфорацијом на бубној опни оба ува, ретракционим џепом или секреторним отитисом [1, 4, 12]. И у нашој студији резултати показују да је успех значајно бољи код болесника код којих је друго уво било здраво. У случајевима када су имали перфорацију на другом уву, поновна перфорација је настала код шест од осам боле-

сника (75%), што се опет може повезати са слабијом функцијом Еустахијеве тубе. Такође, величина перфорације на бубној опни може да буде значајан фактор ризика за успех операције. Дванаесторо деце која су поновно оперисана су у првом акту имала перфорације веће од 50%.

Као материјали за реконструкцију бубне опне могу се користити карбонски папир и масно ткиво лобулуса аурикуле, али се најчешће примењују фасција темпоралног мишића и хрскавица трагуса ушне школке. И фасција темпоралног мишића и хрскавица трагуса су лако доступни материјали, а погодни су за затварање перфорација на бубној опни без обзира на величину перфорације. Свакако да је фасција тањи и еластичнији материјал и резултати слуха би требало да су бољи него код примене хрскавице, која је дебља и ригиднија, те ју је потребно истањити на око 0,5 mm пре него што се постави иза остатака бубне опне. Хрскавица, као тврђи материјал, теже перфорира и обезбеђује превенцију ретракције и могуће последичне ателектазе. У нашем истраживању забележене су три (4%) ретракције бубне опне у случајевима када је примењена фасција као материјал за реконструкцију. Тим болесницима је постављена вентилациона цевчица и њихово стање се поправило. Ретракција, ателектаза и секреторни отитис се јављују код 2-5% оперисаних болесника код којих је мирингопластика извршена фасцијом темпоралног мишића [7, 13, 14]. Ове постоперационе компликације није било код деце код које је коришћена хрскавица трагуса.

Од укупног броја болесника код којих су забележене поновне перфорације (12), код осам је у првој операцији коришћена фасција, а код четири хрскавица. Све новонастале перфорације код деце код које је коришћена фасција биле су веће од 5 mm, тако да су она подвргнута новој операцији, када је увек коришћена хрскавица трагуса ушне школке за реконструкцију. Уколико је дошло до перфорације хрскавице, сама величина перфорације је била око 3 mm, али поновно хируршко лечење није било потребно. Ово се може објаснити тиме да је фасција тањи, нежнији материјал, који лако попушта приликом каснијих инфекција средњег ува. Ако се само затварање перфорације узме као мера успеха, онда је стопа успешно изведене операције, према подацима из литературе, 75-92% [7, 15], а у нашој студији 83%.

После мирингопластике код великог броја болесника долази до побољшања слуха. Према подацима из литературе, постоперациона кохлеарна резерва од 0 до 10 dB описује се код 49% испитаника, 0-20 dB код 87%, а 0-30 dB код 96% [16]. У нашем истраживању кохлеарна резерва мања од 20 dB установљена је код свих болесника, док је мања од 10 dB забележена код 73 детета (83%).

ЗАКЉУЧАК

Мирингопластика или тимпанопластика тип I се код деце може успешно и безбедно извести са dobrим функ-

ционалним резултатима. Фактори ризика који утичу на неуспех лечења су рани узраст, величина перфорације бубне опне и патолошке промене на другом уву. За већу успешност, операцију је потребно извести у подручју сувог ува. За затварање обостраних перфорација треба користити хрскавицу због мањег степена поновне перфорације и ретракције. Оперисане болеснике требало би надгледати две године након операције.

ЛИТЕРАТУРА

1. Caylan R, Titiz A, Falcioni M, De Donato G, Russo A, Taibah A, et al. Myringoplasty in children: factors influencing surgical outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998; 118:709-13.
2. Eisenbeis JF, Herrmann BW. Areolar connective tissue grafts in pediatric tympanoplasty: a pilot study. *Am J Otolaryngol.* 2004; 25:79-83.
3. Lancaster JL, Makura ZG, Porter G, McCormick M. Pediatric tympanoplasty. *J Laryngol Otol.* 1999; 113:628-32.
4. Collins WO, Telischi FF, Balkany TJ, Buchman CA. Pediatric tympanoplasty: effect of contralateral ear status on outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 129:646-51.
5. Black JH, Hickey SA, Wormald PJ. An analysis of the results of myringoplasty in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1995; 31:95-100.
6. MacDonald RR, Lusk RP, Muntz HR. Fasciaform myringoplasty in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994; 120:138-43.
7. Umapathy N, Dekker P. Myringoplasty: Is it worth performing in children? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 129:1053-5.
8. Carr MM, Poje CP, Nagy ML, Pizzuto MP, Brodsky LS. Success rates in paediatric tympanoplasty. *J Otolaryngol.* 2001; 30:199-202.
9. Gianoli G, Knight Worley N, Indhe Guar J. Pediatric tympanoplasty: the role of adenoidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995; 113:380-6.
10. Tos M, Orntoft S, Stangerup S. Results of tympanoplasty in children after 15 to 27 years. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2000; 109:17-23.
11. Uyar Y, Keles B, Koc S, Ozturk K, Arbag H. Tympanoplasty in pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006; 70:1805-9.
12. Denoyelle F, Roger G, Chauvin P, Garabedian E. Myringoplasty in children: predictive factors of outcome. *Laryngoscope.* 1999; 109:47-51.
13. Chandrasekhar SS, House JW, Devgan U. Pediatric tympanoplasty: a 10-year experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995; 121:873-8.
14. Gaslin M, O'Reilly R, Morlet T, McCormick M. Pediatric cartilage interleave tympanoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 134(2):284-8.
15. Jesić SD, Dimitrijević MV, Nešić VS, Jotić AD, Slijepčević NA. Temporalis fascia graft perforation and retraction after tympanoplasty for chronic tubotympanic otitis and attic retraction pockets. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011; 137(2):139-43.
16. Vrabec J, Deskin R, Grady J. Meta-analysis of pediatric tympanoplasty. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 125:530-4.

НАПОМЕНА

Рад је под називом „АКТУЕЛНИ ПРОБЛЕМИ У ДЕЧИЈОЈ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЈИ” саопштен на састанку ОРЛ секције Српског лекарског друштва који је одржан 5. новембра 2010. године у Београду.

Application of Fascia of the Temporal Muscle and Cartilage of the Auricular Tragus in Myringoplasty in Children

Ivan Baljošević¹, Jovica Milovanović^{2,3}, Vladan Šubarević¹, Mladen Novković¹, Katarina Stanković¹

¹ORL Department, Mother and Child Health Care Institute of Serbia, Belgrade, Serbia;

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

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

SUMMARY

Introduction Perforation of the tympanic membrane in children may be the cause of recurrent middle ear infection and loss of hearing.

Objective The aim of this study was to analyze the application of different reconstructive materials in surgical technique myringoplasty.

Methods We performed 88 myringoplasties due to auricular tragus perforation in 76 children (aged 4 to 16 years, mean 11.9 years) from July 2001 to July 2009. Age, gender, size and the site of perforation, status of the contra lateral ear, underlying cause of the perforations, surgical technique, preoperative and postoperative hearing levels and postoperative complications were recorded and analyzed. In performing myringoplasty we used fascia of the temporal muscle and cartilage of the auricular tragus.

Results In 43 (48%) patients we used fascia of the temporal muscle and in 45 (52%) cartilage of the auricular tragus. Graft

success was defined as an intact eardrum at 12 months postoperatively and improvement in the perception of air-bone gap of 10 dB, which we recorded in 73 (83%) cases. Re-perforations were recorded in 12 (13%) patients, of whom in 8 (18.6%) cases we used the temporal fascia and in 4 (9.3%) cases a tragal cartilage. Retraction of the tympanic membrane was recorded in 3 (4%) cases with the temporal fascia.

Conclusion Myringoplasty is a reasonably successful method with good functional results in pediatric patients. Risk factors of surgical failure are young age, the size of auricular tragus perforation and pathological conditions of the contra lateral ear. The tragal cartilage gives better results in cases with bilateral perforations because the possibility of retractions and re-perforations is lower. Relatively small number of patients is probably the reason that, except for young age, differences between the two groups did not reach the level of statistical significance.

Keywords: myringoplasty; children; surgical technique

Анализа дебљине меких ткива код особа с малоклузијама друге класе првог и другог одељења

Татјана Танић, Зорица Блажеј, Владимир Митић

Одељење ортопедије вилица, Клиника за стоматологију, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Различите малоклузије условљавају различите дебљине меких ткива лица.

Циљ рада Циљ рада био је да се утврди разлика у дебљини меких ткива профила лица код особа са дентоскелетним односом класа II/1 и II/2.

Методе рада У раду су коришћене анализе профилних рендгенкефалометријских снимака 60 пацијената Клинике за стоматологију у Нишу узраста од 12 до 18 година који нису претходно ортодонтски лечени. Испитаници су, према дентоскелетном односу вилица, сврстани у две групе: са другом класом првог одељења (II/1) и другом класом другог одељења (II/2). Свима су урађене стандардна анализа дентоскелетног профила по методи Штајнера (Steiner) и анализа мекоткивног профила по методи Бурстона (Burstone). Добијени подаци су статистички обрађени, а затим су две испитиване групе упоређене.

Резултати Код испитаника с односом класе II/1 установљени су високо значајно тања горња усна ($t=5,741$; $p<0,0001$), мања дебљина сулука горње усне ($t=3,858$; $p<0,001$) и значајно тања доња усна ($t=2,009$; $p<0,05$) у односу на испитанике са класом II/2. Компензаторни ефекат код испитаника са класом II/1 био је израженији код женског пола, с обзиром на то да су њихова мека ткива профила дебља. У групи испитаника са класом II/2 овај однос је био у корист мушког пола.

Закључак Мека ткива профила лица показују значајне разлике у дебљини у зависности од типа малоклузије и пола. Због њихове велике разноликости и значајног учешћа у формирању изгледа профила, неопходно је при планирању ортодонтске терапије посветити им пуну пажњу, уз обавезну анализу дентоскелетног профила.

Кључне речи: мека ткива профила; класа II/1; класа II/2

УВОД

Малоклузије друге класе обухватају дисталне загрижаје, код којих постоји дистални положај доњег зубног низа у односу на горњи. Овакав оклузални однос најчешће је резултат специфичног скелетног сагиталног односа горње и доње вилице према бази лобање, при чему је доња вилица увек у ретрогнатом положају у односу на горњу. Степен ретрогнатизма може бити различит, па тиме и израженост малоклузије. Малоклузије друге класе се, према нагибу секутића, класификују у две групе. Прву групу чине малоклузије друге класе првог одељења (II/1), које одликује протрузија горњих секутића. Другу групу чине малоклузије друге класе другог одељења (II/2), за које је типична ретрузија горњих секутића. Изузев оклузије бочних зуба, ове две групе неправилности готово да немају више никаквих заједничких особина. Од морфолошких одлика, као што су облик зубних низова, величина хоризонталне инцизалне степеннице, дубина преклопа и изражености Спееве (Spee) криве, до локалног функционалног налаза постоје бројне разлике између ове две групе неправилности [1]. Ове разлике су нарочито уочљиве при посматрању црта лица особа с овим неправилностима. Профил особе с малоклузијама класе II/1 има конвексан изглед [2-5],

с кратком и хипотоничном горњом усном, уснама које се не додирују (Слика 1), што настаје услед протрузије горњих секутића и сагиталне виличне дискрепанције [6]. Насупрот томе, особе с малоклузијама класе II/2 имају специфичан скелетни профил који одликују истуреност носа и спиналног предела, као и истуреност менталног предела [6]. Усне се додирују, често са танким вермилионом (Слика 2). *Rima oris* је постављена високо, а део између супспиналног предела и протуберанције менталис показује конкавну профилну линију праћену скраћеном доњом трећином [7, 8]. Мека ткива лица својим положајем, а нарочито дебљином, могу утицати на израженост поменутих обележја, у смислу наглашавања постојећег скелетног односа, или компензаторно, у смислу прикривања заступљеног скелетног односа [9]. Већина аутора сматра да особе са дебелим меким ткивима у већој или мањој мери прикривају постојећу неправилност [4, 5, 10, 11, 12], али има и оних који указују на то да мека ткива углавном само пасивно прате постојећи скелетни однос [13-16].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања био је да се утврди: 1) да ли постоји разлика у дебљини меких ткива

Correspondence to:

Tatjana TANIĆ
Ulica sestara Baković 16/22
18000 Niš
Srbija
tatjana.tanic@gmail.com



Слика 1. Профил особе са дентоскелетним односом друге класе првог одељења

Figure 1. Person's face profile with dentoskeletal relation in class II division 1

профила лица код особа с малоклузијама класе II/1 и II/2; 2) да ли евентуално постојање разлика делује тако што ублажава или наглашава карактеристичан профил особа с поменути дентоскелетним неправилностима; и 3) да ли су поменути утицаји дебљине меких ткива израженији код мушкараца или код жена.

МЕТОДЕ РАДА

Испитивањем је анализирано 60 пацијената (37 женског и 23 мушког пола) Клинике за стоматологију у Нишу узраста од 12 до 18 година који претходно нису били ортодонтски лечени. Испитаници су сврстани у две групе према врсти сагиталне ортодонтске неправилности. Критеријум за поделу пацијената била је величина угла који међусобни сагитални однос горње и доње вилице према кранијалној бази дефинише као ортогнат, дистални или мезијални – угао ANB по Штајнеру (Steiner). Према критеријумима истог аутора мерени су и углови инклинације горњих секутића у односу на линију максиларног прогнатизма (линија NA), чија је нормална вредност 22° , и углови инклинације доњих секутића у односу на линију мандибуларног прогнатизма (линија NB), чија је нормална вредност 25° (Слика 3).

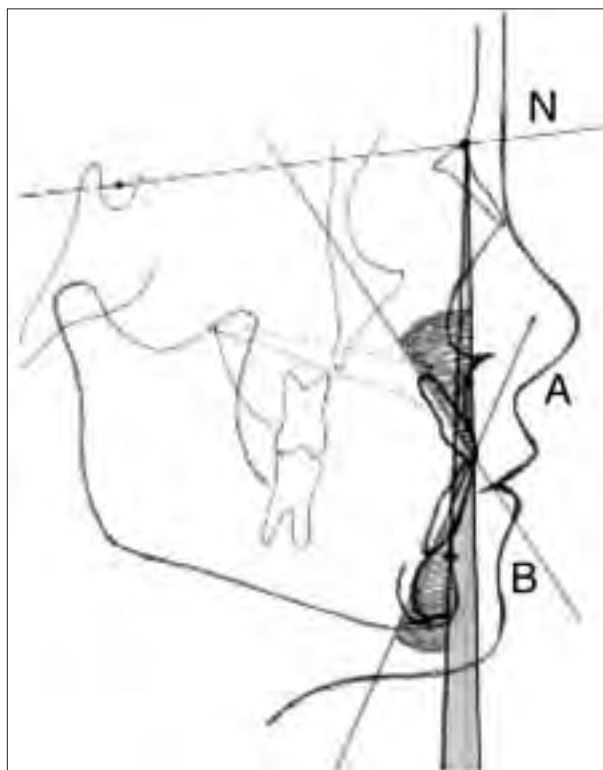
Особе са дисталним односом вилица, величином ANB угла од 4° до 10° и оклузијом у II класи с протрузијом секутића – II/1 према Енглу (Angle) – чиниле су прву групу испитаника (30 пацијената, од којих 20 женског и 10 мушког пола). Особе са дисталним односом вилица, величином угла ANB од 4° до 12° и оклузијом у II класи с ретрузијом секутића – II/2 према Енглу – чиниле су другу групу испитаника (30 пацијената, од којих 17 женског и 13 мушког пола).



Слика 2. Профил особе са дентоскелетним односом друге класе другог одељења

Figure 2. Person's profile with dentoskeletal relation in class II division 2

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



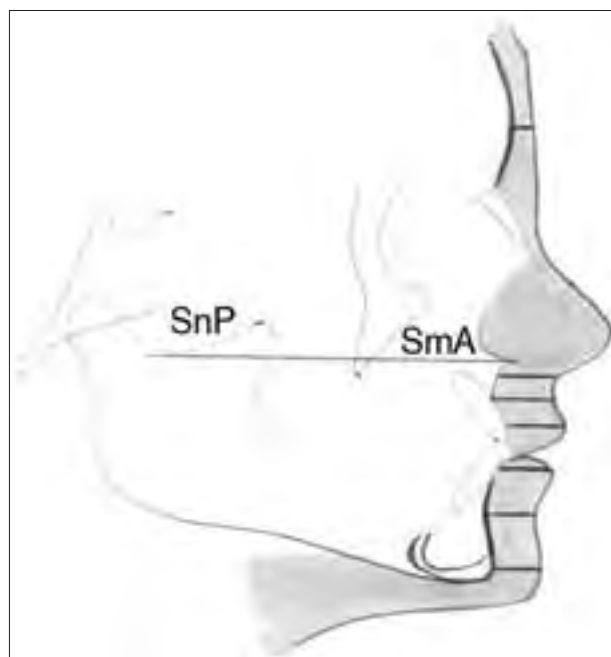
Слика 3. Угао ANB и углови инклинације горњих и доњих секутића

Figure 3. Angle ANB and angles of inclination of upper and down incisors

Дебљина меких ткива чела, усана и браде анализирана је према методи Бурстона (*Burstone*) [10] у седам хоризонталних линија (које граде парови коштаног и одговарајућих тачака на кожи, паралелних са биспиналном линијом – линијом пода носа). Скелетне и денталне тачке су:

- глабела (*G*) – најистакнутија тачка чела;
- *subspinale* (*A*) – најдубљенија тачка профила премаксиле;
- простион (*PR*) – припојна гингива горњих секутића;
- *incision superius* (*J*) – најлабијалнија тачка крунице горњег секутића;
- *incision inferius* (*I*) – најлабијалнија тачка крунице доњег секутића;
- *supramentale* (*B*) – најдубљенија тачка профила мандибуле; и
- погонион (*PG*) – најистакнутија тачка профила браде.
- Тачке на кожи су:
- глабела (*G1*),
- *subnasale* (*SN*),
- *sulcus labialis superior* (*SLS*) или ментолабијални сулкус,
- *labrale superius* (*LS*),
- *labrale inferius* (*LI*),
- *sulcus labialis inferior* (*SLI*), и
- кожни погонион (*PG1*).

Да би се означиле као тачке које припадају меким ткивима, додата им је ознака 1. Седам параметара који приказују дебљину меких ткива обележени су на следећи начин: *G-G1* (предео глабеле), *A-SN* (субназални предео), *PR-SLS* (сулкус горње усне), *J-LS* (горња усна), *I-LI* (доња усна), *B-SLI* (ментолабијални сулкус) и *PG-PG1* (предео врха браде) (Слика 4).



Слика 4. Седам линеарних растојања по Бурстону (одозго ка доле): *G-G1*; *A-SN*; *PR-SLS*; *J-LS*; *I-LI*; *B-SLI*; *PG-PG1*

Figure 4. Seven linear distances by Burstone (from above to the bottom): *G-G1*; *A-SN*; *PR-SLS*; *J-LS*; *I-LI*; *B-SLI*; *PG-PG1*

Вредности дебљине меких ткива, као седам линеарних растојања, изражене су у милиметрима и обрађене применом стандардних статистичких параметара: аритметичке средине ($\bar{X}$), стандардне девијације (SD), најмање вредности (*Min*) и највеће вредности (*Max*). Подаци су обрађени посебно за сваку групу пацијената, као и за обе групе испитаника, а потом су означене разлике између група. Упоредиване су и просечне вредности код пацијената мушког и женског пола унутар сваке посматране групе испитаника и утврђене разлике према полу. За утврђивање статистичке значајности разлика између група коришћен је Студентов *t*-тест за два мала независна узорка.

РЕЗУЛТАТИ

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

Разлике у дебљини меких ткива код испитаника обе групе биле су веома изразите у пределу горње усне (*J-LS*), сулкуса горње усне (*PR-SLS*) и доње усне (*I-LI*). Дебљина горње усне код испитаника са скелетним односом вилица у класи *II/1* (*J-LS*) била је $12,22 \pm 1,90$ mm, а код испитаника са скелетним односом у класи *II/2* $15,81 \pm 2,87$ mm. Ткива горње усне су била статистички високо значајно тања код пацијената са скелетним односом вилица у класи *II/1* у односу на пацијенте са скелетним односом вилица у класи *II/2* ($t=5,741$; $p<0,0001$). Дебљина сулкуса горње усне (*PR-SLS*) код пацијената прве групе била је $12,48 \pm 2,01$ mm, а код пацијената друге групе $14,60 \pm 2,26$ mm. Потврђено је да је дебљина сулкуса горње усне била статистички значајно тања код пацијената са скелетним односом вилица у класи *II/1* у односу на пацијенте са скелетним од-

Табела 1. Просечна дебљина меких ткива профила лица особа са скелетним односом вилица класе *II/1* и *II/2*

Table 1. Average soft tissue thickness of face profile in persons with skeletal relation in class *II/1* and *II/2*

Хоризонталне димензије (mm) Horizontal dimensions (mm)		Класа Class	
		<i>II/1</i>	<i>II/2</i>
<i>G-G1</i>	<i>Min-Max</i>	4.0–10.0	4.0–9.0
	$\bar{X} \pm SD$	6.67 $\pm$ 1.50	6.32 $\pm$ 0.99
<i>A-SN</i>	<i>Min-Max</i>	12.0–22.0	13.5–22.5
	$\bar{X} \pm SD$	16.75 $\pm$ 2.57	17.18 $\pm$ 2.22
<i>PR-SLS</i>	<i>Min-Max</i>	7.5–16.0	11.5–20.0
	$\bar{X} \pm SD$	12.48 $\pm$ 2.01	14.60 $\pm$ 2.26
<i>J-LS</i>	<i>Min-Max</i>	8.0–17.0	10.5–22.0
	$\bar{X} \pm SD$	12.22 $\pm$ 1.90	15.81 $\pm$ 2.87
<i>I-LI</i>	<i>Min-Max</i>	12.0–19.0	12.0–23.0
	$\bar{X} \pm SD$	15.42 $\pm$ 1.64	16.48 $\pm$ 2.42
<i>B-SLI</i>	<i>Min-Max</i>	9.0–15.0	9.5–15.0
	$\bar{X} \pm SD$	12.05 $\pm$ 1.77	12.08 $\pm$ 1.34
<i>PG-PG1</i>	<i>Min-Max</i>	7.5–19.0	9.5–20.0
	$\bar{X} \pm SD$	12.68 $\pm$ 2.74	12.85 $\pm$ 2.08

носом вилица у класи II/2 ($t=-3,858$; $p<0,001$). Дебљина доње усне (I-LI) у првој групи испитаника била је $15,42\pm1,64$ mm, а у другој групи $16,48\pm2,42$ mm. Ткива доње усне су била статистички значајно тања код пацијената са скелетним односом вилица у класи II/1 у односу на пацијенте са скелетним односом вилица у класи II/2. За остале параметре није утврђена значајна разлика (Табела 2).

Просечна дебљина меких ткива профила лица испитаника мушког пола са скелетним односом класе II/1 и II/2 приказана је у табели 3, а испитаница у табели 4.

Поређењем просечних вредности испитиваних параметара установљено је да су у групи испитаника са скелетним односом вилица у класи II/1 особе женског пола имале статистички значајно дебља мека ткива у односу на особе мушког пола у пределу главе (G-G1), ментолабијалног сулкуса (B-SLI) и нарочито погониона (PG-PG1), што је утврђено t -тестом (Табела 5). Насупрот овоме, у пределу меких ткива горње и доње усне просечне вредности нису показале статистичку значајност (Табела 5).

У групи испитаника са скелетним односом вилица у класи II/2 особе мушког пола имале су знатно дебља

мека ткива субназалног предела (A-SN), сулкуса горње усне (PR-SLS), горње усне (J-LS), доње усне (I-LI) и предела врха браде (PG-PG1), што је установљено t -тестом (Табела 6).

Табела 4. Просечна дебљина меких ткива профила лица особа женског пола са скелетним односом вилица класа II/1 и II/2

Table 4. Average soft tissue thickness of female face profile in skeletal relation in class II/1 and II/2

Хоризонталне димензије (mm) Horizontal dimensions (mm)		Класа Class	
		II/1	II/2
G-G1	Min-Max	5.0–10.0	5.0–7.5
	$\bar{X}\pm SD$	7.05 $\pm$ 1.42	6.29 $\pm$ 0.64
A-SN	Min-Max	12.0–21.0	13.5–21.0
	$\bar{X}\pm SD$	16.48 $\pm$ 2.45	16.47 $\pm$ 1.94
PR-SLS	Min-Max	7.5–16.0	11.5–17.5
	$\bar{X}\pm SD$	12.35 $\pm$ 2.10	13.44 $\pm$ 1.73
JL-S	Min-Max	8.0–17.0	11.0–19.0
	$\bar{X}\pm SD$	12.00 $\pm$ 1.94	14.56 $\pm$ 2.09
I-LI	Min-Max	12.0–19.0	12.0–17.5
	$\bar{X}\pm SD$	15.33 $\pm$ 1.77	15.41 $\pm$ 1.54
B-SLI	Min-Max	10.0–15.0	10.0–14.0
	$\bar{X}\pm SD$	12.63 $\pm$ 1.74	12.06 $\pm$ 1.21
PG-PG1	Min-Max	8.5–19.0	9.5–14.0
	$\bar{X}\pm SD$	13.83 $\pm$ 2.26	12.12 $\pm$ 1.32

Табела 2. Разлике у просечној дебљини меких ткива профила лица особа са скелетним односом вилица класа II/1 и II/2 испитане t -тестом

Хоризонталне димензије (mm) Horizontal dimensions (mm)	Класа Class		t	p
	II/1	II/2		
G-G1	6.67 $\pm$ 1.50	6.32 $\pm$ 0.99	1.052	>0.05*
A-SN	16.75 $\pm$ 2.57	17.18 $\pm$ 2.22	0.696	>0.05*
PR-SLS	12.48 $\pm$ 2.01	14.60 $\pm$ 2.26	3.858	<0.001
J-LS	12.22 $\pm$ 1.90	15.81 $\pm$ 2.87	5.741	<0.0001
I-LI	15.42 $\pm$ 1.64	16.48 $\pm$ 2.42	2.009	<0.05
B-SLI	12.05 $\pm$ 1.77	12.08 $\pm$ 1.34	0.076	>0.05*
P-PG1	12.68 $\pm$ 2.74	12.85 $\pm$ 2.08	0.276	>0.05*

* није статистички значајно

* not statistically significant

Табела 3. Просечна дебљина меких ткива профила лица особа мушког пола са скелетним односом вилица класа II/1 и II/2

Table 3. Average soft tissue thickness of male face profile in skeletal relation in class II/1 and II/2

Хоризонталне димензије (mm) Horizontal dimensions (mm)		Класа Class	
		II/1	II/2
G-G1	Min-Max	4.0–9.0	4.0–9.0
	$\bar{X}\pm SD$	5.90 $\pm$ 1.43	6.36 $\pm$ 1.32
A-SN	Min-Max	13.5–22.0	13.5–22.5
	$\bar{X}\pm SD$	17.30 $\pm$ 2.84	18.04 $\pm$ 2.30
PR-SLS	Min-Max	9.0–16.0	12.5–20.0
	$\bar{X}\pm SD$	12.75 $\pm$ 1.90	16.00 $\pm$ 2.05
JL-S	Min-Max	10.0–16.0	10.5–22.0
	$\bar{X}\pm SD$	12.65 $\pm$ 1.84	17.32 $\pm$ 3.02
I-LI	Min-Max	13.5–18.0	12.0–23.0
	$\bar{X}\pm SD$	15.60 $\pm$ 1.41	17.79 $\pm$ 2.69
B-SLI	Min-Max	9.0–13.0	9.5–15.0
	$\bar{X}\pm SD$	10.90 $\pm$ 1.22	12.11 $\pm$ 1.53
PG-PG1	Min-Max	7.5–13.5	10.0–20.0
	$\bar{X}\pm SD$	10.40 $\pm$ 2.17	13.75 $\pm$ 2.50

Табела 5. Просечна дебљина меких ткива профила лица особа различитог пола са скелетним односом вилица класе II/1 испитана t -тестом

Table 5. Average soft tissue thickness of both sexes face profile in skeletal relation in class II/1, tested with t -test

Хоризонталне димензије (mm) Horizontal dimensions (mm)	Пол Sex		t	p
	Мушки Male	Женски Female		
G-G1	5.90 $\pm$ 1.43	7.05 $\pm$ 1.42	2.084	<0.05
A-SN	17.30 $\pm$ 2.84	16.48 $\pm$ 2.45	0.825	>0.05*
PR-SLS	12.75 $\pm$ 1.90	12.35 $\pm$ 2.10	0.507	>0.05*
J-LS	12.65 $\pm$ 1.84	12.00 $\pm$ 1.94	0.879	>0.05*
I-LI	15.60 $\pm$ 1.41	15.33 $\pm$ 1.77	0.427	>0.05*
B-SLI	10.90 $\pm$ 1.22	12.63 $\pm$ 1.74	2.800	<0.01
P-PG1	10.40 $\pm$ 2.17	13.83 $\pm$ 2.26	3.961	<0.001

* није статистички значајно

* not statistically significant

Табела 6. Просечна дебљина меких ткива профила лица особа различитог пола са скелетним односом вилица класе II/2 испитана t -тестом

Table 6. Average soft tissue thickness of both sexes face profile in skeletal relation in class II/2, tested with t -test

Хоризонталне димензије (mm) Horizontal dimensions (mm)	Пол Sex		t	p
	Мушки Male	Женски Female		
G-G1	6.36 $\pm$ 1.32	6.29 $\pm$ 0.64	0.174	>0.05*
A-SN	18.04 $\pm$ 2.30	16.47 $\pm$ 1.94	2.056	<0.05
PR-SLS	16.00 $\pm$ 2.05	13.44 $\pm$ 1.73	3.772	<0.001
J-LS	17.32 $\pm$ 3.02	14.56 $\pm$ 2.09	3.004	<0.01
I-LI	17.79 $\pm$ 2.69	15.41 $\pm$ 1.54	3.078	<0.01
B-SLI	12.11 $\pm$ 1.53	12.06 $\pm$ 1.21	0.098	>0.05*
P-PG1	13.75 $\pm$ 2.50	12.12 $\pm$ 1.32	2.331	<0.05

* није статистички значајно

* not statistically significant

ДИСКУСИЈА

Да постоје разлике у дебљини меких ткива код различитих малоклузија утврдио је Бурстон [10] средином прошлог века. Новија истраживања, обављена на различитим поднебљима и код различитих раса људи, такође потврђују његове резултате. Анић-Милошевић и сарадници [17, 18] су испитивањем хрватске популације уочили пунију доњу усну код деचाка са класом *II/1* у односу на испитанике са класом *I*, док код испитаника ова разлика није била статистички значајна. Смањену дебљину горње усне код испитаника са класом *II/1* објаснили су компензаторним ефектом. Хамед (Hameed) и сарадници [2], који су испитивали разлике у дебљини меких ткива међу децом у Пакистану узраста 14–18 година са класом *I* и *II/1*, установили су такође да је доња усна пунија код деचाка са класом *II/1*, док у погледу дебљине горње усне није нађена статистички значајна разлика између посматраних група деце. Женг (Zheng) и сарадници [19] су у Кини упоређивали мекоткивне профиле, анализирани на профилним кефалометријским снимцима код 440 пацијената с малоклузијама *I*, *II* и *III* класе и установили да код већине постоји разноликост (неподударност) мекоткивног и коштаног профила. Ова разноликост се, према њиховом тумачењу, најчешће јавља при малоклузијама *II* класе. Гавриловићева и Ђоргова [3] су испитивањем македонске популације утврдиле да је дебљина горње усне смањена код испитаника с малоклузијама класе *II/1*, што је потврдило и наше истра-

живање. На разлике у дебљини мекоткивног профила код различитих малоклузија указују и студије обављене код нас [11, 12]. Оно што је, осим добијених резултата, још заједничко већини ових истраживања јесте установљена разлика у дебљини меких ткива између малоклузија прве класе и осталих класа. Према доступним подацима из литературе, нису испитиване разлике у дебљини меких ткива профила између малоклузија класа *II/1* и *II/2*, што би било врло интересно испитати због њиховог утицаја на изглед профила.

С обзиром на то да су скелетни однос класе *II/1* и *II/2* морфолошки и функционално различите ортодонске неправилности, требало би очекивати да се и дебљина меких ткива знатно разликује. Тања мека ткива горње и доње усне код особе са скелетним односом вилица у класи *II/1* у односу на мека ткива код особе са класом *II/2* приказана су на профилним телерендгенограмима (Слике 5 и 6).

Разлике у дебљини меких ткива код скелетних односа вилица у класи *II/1* и *II/2* биле су веома изразите у пределу горње усне, сулкуса горње усне и доње усне. Тања ткива горње усне и сулкуса горње усне код испитаника са скелетним односом вилица у класи *II/1* ублажавају прогнатизам горње вилице и протрузију секутића, што је слично резултатима других аутора [3, 17, 18, 20], а дебља ткива овог предела код испитаника са скелетним односом вилица у класи *II/2* ублажавају ретрузију горњих секутића. Међутим, тања мека ткива у пределу доње усне код класе *II/1* у односу на класу *II/2* погоршавају изглед профила код скелетног одно-



Слика 5. Профил меких ткива код особе са скелетним односом друге класе првог одељења

Figure 5. Person's soft tissue profile with skeletal relation in class II division 1



Слика 6. Профил меких ткива код особе са скелетним односом друге класе другог одељења

Figure 6. Person's soft tissue profile with skeletal relation in class II division 2



Слика 7. Пацијент са скелетним односом вилица у другој класи првог одељења чији профил подсећа на изглед профила са скелетним односом вилица у другој класи другог одељења, јер је прикривен дебелином меких ткива

Figure 7. Patient with skeletal relation in class II division 1, whose profile looks like those of skeletal relation in class II division 2 being covered by soft tissue thickness

са вилица у класи II/1. Код скелетног односа вилица у класи II/2 дебља мека ткива доње усне делују компензаторно, прикривајући ретрогнатизам доње вилице и ретрузију секутића.

Посматрањем и анализом профилних телерендгенograma наших испитаника потврђена је тврдња Бурстона [10] да мека ткива профила не само да ублажавају или наглашавају изглед дентоскелетне аномалије, већ је могу и маскирати или створити сасвим другачији визуелни утисак (Слика 7).

Многи аутори [20-23] су утврдили полни диморфизам за већину параметара, а нарочито су веће вредности дебљине доње усне код особа женског у односу на мушки пол, за разлику од хрватских аутора [17, 18] и аутора из Пакистана [2], код којих поменуте разлике иду у корист мушког пола. У нашој групи испитаника са скелетним односом вилица у класи II/1 особе женског пола имале су значајно дебља мека ткива у пределу главе, ментолабијалног сулкуса и погониона, што у овом случају значи да је компензаторни ефекат израженији код жена. Налази Тијанићеве и сарадника [11]

потврдили су још јачи компензаторни ефекат упоређујући просечне вредности дебљине меких ткива код испитаника оба пола, јер су поред дебљих меких ткива ментолабијалног сулкуса и доње усне утврђена и тања мека ткива субназалног предела, горње усне и њеног сулкуса, што додатно доприноси естетском прикривању. С последњом тврдњом у складу су и резултати наше студије, као и студија других аутора [3, 11, 12, 20].

У групи испитаника са скелетним односом вилица у класи II/2 особе мушког пола имале су знатно дебља мека ткива субназалног предела, сулкуса горње усне, горње и доње усне и предела браде у односу на особе женског пола, што указује на то да наше испитанике мушког пола одликују пунија мека ткива профила у поређењу с испитаницама с малоклузијама класе II/2.

Резултати наше студије су показали да мека ткива профила утичу на коначан изглед профила. У неким случајевима профил меких ткива одсликава дентоскелетни профил, али може да погорша или да замаскира профил пацијента са дентоскелетном неправилношћу. Терапија код класе II/1, при чему се, између осталог, ретрудирају горњи секутићи, може због танке горње усне изазвати нежељени естетски ефекат њеног колапса и истањености [20]. Супротно томе, код класе II/2 протрузија секутића испод дебље горње и доње усне може створити ефекат напетости у пределу усана, а самим тим и непријатан естетски утисак. Због тога би требало посебну пажњу посветити клиничкој и рендгенкефалометријској анализи профила и темељном планирању ортодонтске терапије која обезбеђује оптималне резултате. Ово подразумева да, поред хармонизације скелетних и оклузалних односа, не запостављамо испуњење естетских захтева у погледу профила лица.

ЗАКЉУЧАК

Испитаници с малоклузијама класе II/2 имају дебља мека ткива профила у пределу сулкуса горње и доње усне у поређењу с испитаницама са класом II/1. На овај начин пунија мека ткива код скелетног односа класе II/2 компензују ретрузију горњих и доњих секутића.

Установљена је боља мекоткивна прикривеност код особа женског пола. Потенцирајући ефекат је уочен једино код испитаника са класом II/1 због смањене дебљине доње усне.

Особе мушког пола са скелетним односом вилица у класи II/2 одликују пунија мека ткива профила у односу на особе женског пола, док жене са скелетним односом у класи II/1 одликују пунија мека ткива ментолабијалног сулкуса и браде у поређењу с мушкарцима.

Због велике разноликости дебљине меких ткива лица и њиховог значајног учешћа у формирању профила, неопходно је посветити им пуну пажњу, уз обавезну анализу дентоскелетног профила.

ЛИТЕРАТУРА

- Schopf P. Kieferorthopädie, Band II. 4th ed. Berlin: Quintessenz Verlags GmbH; 2008.
- Hameed A, Khan JI, Ijaz A. Soft tissue facial profile analysis in patients with class I and class II skeletal pattern visiting childrens hospital, Lahore. Pakistan Oral Dental J. 2008; 28(2):183-8.
- Gavrilovic I, Gjorgova J. Lip position in patients with class II division 1 malocclusion. Balkan J Stomatol. 2006; 10(3):183-6.
- Blazey Z, Tanic T, Radojicic J. Harmonic profile according to W. Arnett in patients with different types of occlusal relation. Stomatologija (Mosk). 2009; 88(4):68-72.
- Blazey Z, Tanic T, Radojicic J. Profile types in relation to facial angle in different skeletal jaw relationships. Stomatologija (Mosk). 2009; 88(6):66-72.
- Schulze C. Lehrbuch für Kieferorthopädie, Band 1. Berlin: Quintessenz Verlags GmbH; 1981.
- Kokodinski RA, Marchal SD, Auer W. Profile changes associated with maxillary incisor retraction in postadolescent orthodontic patient. Int J Adult Orthodont Orthognath Surg. 1997; 12(2):129-34.
- Nedeljković N, Glišić B, Marković E, Šćepan I, Stamenković Z. Ortodontska terapija kod bolesnice sa malokluzijom klase II odeljenja 2 sa završenim rastom pomoću Herbst aparata. Vojnosanit Pregl. 2009; 66(10):840-4.
- Binda SK, Kuijpers-Jagtman AM, Maertens JK, van 't Hof MA. A long-term cephalometric evaluation of treated class II division 2 malocclusions. Eur J Orthod. 1994; 16(4):301-8.
- Burstone CJ. The integument profile. Am J Orthod. 1958; 44(1):1-24.
- Tijanić LJ, Rusić-Tasić V, Blažej Z, Stojiljković M. Debljina mekog tkiva profila lica kod osoba sa malokluzijama. Glasnik ADJ. 1998; 34:223-30.
- Rusić-Tasić V, Tijanić LJ, Blažej Z, Stojiljković M. Tip profila mekih tkiva lica. Glasnik ADJ. 1999; 34:231-40.
- Kasai K. Soft tissue adaptability to hard tissue in facial profiles. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1998; 113(6):674-84.
- Caplan MJ, Shivapuja PK. The effect of premolar extraction on the soft tissue profile in adult African females. Angle Orthod. 1997; 67(2):129-36.
- Mobarak KA, Espeland L, Krogstad O, Lyberg T. Soft tissue profile changes following mandibular advancement surgery: predictability and longterm outcome. Am J Orthodon Dentofacial Orthop. 2001; 119(4):353-67.
- Ferrario VF, Esforza C. Size and shape of soft tissue facial profile: effects of age gender and skeletal class. Cleft Palate Craniofac J. 1998; 34(6):498-504.
- Anić-Milošević S, Buršić J, Lapter-Varga M, Šljaj M. Horizontal lip position in twelve-year-old subjects with class I and class II/1. Acta Stomatol Croat. 2005; 39(2):167-70.
- Anić-Milošević S, Siber S, Lapter-Varga M, Šljaj M. Debljina profila mekih tkiva kod ispitanika klase I i klase II/1 (u dobi od 12 godina). Acta Stomatol Croat. 2006; 40(2):126-34.
- Zheng X, Lin J, Xie Z. A study of consistency of occlusal type with skeletal pattern and integumental profile. Beijing Da Xue Bao. 2003; 35(1):61-4.
- Arnett WG, Jelic JS, Kim MDJ. Soft tissue cephalometric analysis: diagnosis and treatment planning of dentofacial deformity. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1999; 116(3):239-53.
- Türkrahman H, Gökalp H. Facial profile preferences among various layers of Turkish population. Angle Orthod. 2004; 74(5):640-7.
- Valente RO, Oliverira MG. Normative values and sexual dimorphism in aesthetically pleasant profile, through cephalometric computerized analysis (Ricketts and McNamara). Pesqui Odontol Bras. 2003; 17(1):29-34.
- Fernández-Riveiro P, Smyth-Chamosa E, Suárez-Quintanilla D, Suárez-Cunqueiro M. Angular photogrammetric analysis of the soft tissue facial profile. Eur J Orthodont. 2003; 25(4):393-9.

Analysis of Soft Tissue Thickness in Persons with Malocclusions of Class II Division 1 and Class II Division 2

Tatjana Tanić, Zorica Blažej, Vladimir Mitić

Department of Orthodontics, Dental Clinic, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction Different malocclusions indicate different thickness of facial soft tissue.

Objective The aim of the study was to establish the differences in the thickness of facial soft tissue profile in persons with dentoskeletal Class II/1 and II/2 relationship.

Methods In the study we used cephalometric radiographs profile analysis of 60 patients aged 12-18 years of the Dental Clinic in Niš who had not previously undergone orthodontical treatment. According to the dentoskeletal jaws relations the patients were divided into two groups with Class II division 1 and Class II class division 2. In all of them the standard dentoskeletal profile analysis by Steiner and soft tissue profile analysis by Burston was done. The obtained findings were statistically analyzed and the comparison between the studied groups was performed.

Results The results indicated the following: in the patients with Class II/1 relationship there was a significantly thinner upper lip ($t=5.741$; $p<0.0001$), thinner upper lip sulcus ($t=3.858$; $p<0.001$) and significantly thinner lower lip ($t=2.009$; $p<0.05$) in relation to the patients with Class II/2. Compensatory effect in the Class II/1 patients was more distinctive in females, as their soft tissue profiles were thicker. In Class II/2 patients this relationship was in favor of males.

Conclusion The facial soft tissue profile indicated significant differences in the thickness dependant on the type of malocclusion and gender. Because of their great variability and a significant participation in the formation of the profile, while planning orthodontic therapy, it is necessary to pay them full attention, with obligatory analysis of the dentoskeletal profile.

Keywords: soft tissue profile; Class II/1 and II/2

Смањење величине зуба у праисторијским популацијама на територији Србије

Тина Пајевић, Тијана Сесса, Јована Јулоски, Бранислав Глишић

Клиника за ортопедију вилица, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Антрополошке студије показују да су током еволуције човека настале промене у скелету лица уз смањење величине зуба.

Циљ рада Циљ рада био је да се измере и упореде величине зуба код популације са мезолитско-неолитских налазишта у Ђердапу и популације са налазишта из раног бронзаног доба у Мокрину.

Методе рада Испитани су зуби са највише другим степеном абразије, који су подељени према налазишту скелетне популације у две групе. У групи 1 било је 107 зуба са мезолитско-неолитског локалитета Лепенски вир и Власац. Група 2 обухватила је 158 зуба са некрополе Мокрин из раног бронзаног доба. На свим зубима је измерен мезиодистални пречник, а на моларима и вестибуло-орални пречник. Применом двофакторске анализе варијансе испитани су утицај пола, локалитета и њихове интеракције на величину зуба.

Резултати Вестибулоорални пречник горњег трећег молара био је значајно већи код мушкараца. Поређењем зуба између група, запажено је да је вестибулоорални пречник доњег првог молара био значајно већи код зуба групе 1.

Закључак Уочена разлика у величини зуба указује на смањење зуба током праисторије, али је највероватније период између испитиваних популација мали да би се ове промене значајно испољиле на већем броју зуба.

Кључне речи: зуби; одонтометрија; праисторијска демографија

УВОД

У савременим друштвима постоји висока учесталост малоклузија које је потребно ортодонтски санирати [1]. У етиологији малоклузија испреплетано је деловање наследних и фактора средине, а један од разлога за појаву ортодонтских неправилности јесте несклад у величини вилица и зуба. Ова несразмера у величини зуба и потпорног коштаног ткива испољава се у виду примарне тескобе (недостатак простора изазван превеликим зубима) или примарне растреситости (вишак простора услед превеликих вилица) [2].

Величина вилица и зуба је генетски одређена [3], при чему се током људске еволуције запажа њихово смањење. Антрополошка истраживања указују на то да је током еволуције хоминида, укључујући и развој *Homo sapiens*-а, постојала тежња ка грацилизацији доње вилице и инферопостериорној ротацији лица, уз повећање кранијалног капацитета [4, 5, 6]. Поред промена на скелету лобање и лица, уочавају се и промене у величини зуба [7-10]. Истраживачи посебну пажњу посвећују преласку са ловачко-сакупљачког начина живота у мезолиту на пољопривредну производњу хране у неолиту и утицају овог феномена транзиције на дентоалвеоларне структуре. У литератури се истиче значај ове „неолитске револуције” у смањењу величине вилица

и зуба [11, 12, 13]. Армелагос (*Armelaгos*) и сарадници [14] су крајем осамдесетих година двадесетог века предложили две хипотезе као могуће објашњење ових појава. Функционална мастикаторна хипотеза објашњава промене на максило-мандибуларном комплексу постепеним смањењем активности мастикаторних мишића услед све чешћег коришћења меке, обрађене хране. Хипотеза о денталној редукцији каже да је „прелазак са високо абразивне, чврсте хране на мекшу храну богату утљеним хидратима вероватно условио селективну предност малих зуба једноставније морфолошке грађе, отпорнијих на каријес у односу на крупне, морфолошки сложене зубе, отпорне на абразију” [14]. С друге стране, поједини налази указују на повећање величине зуба у неолиту [15]. Поредећи величину зуба на археолошком материјалу и на савременој популацији, Мокерс (*Mockers*) и сарадници [16] уочавају повећање величине зуба савремених људи у односу на човека бакарног доба. Повећање величине зуба у савременом добу запажа се и у односу на период средњег века [17, 18].

Опречни налази истичу потребу додатног истраживања, како би се утврдио правац промена и предвидео њихов даљи ток. На подручју Србије засад нема података о промени величине зуба након неолитске револуције и правцу у којем се оне крећу у односу на промене у исхрани.

Correspondence to:

Tina PAJEVIĆ
Ustanička 116, 11000 Beograd
Srbija
macavelithedon9@gmail.com

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се мерењем и поређењем величина зуба на скелетном материјалу популација са мезолитско-неолитских локалитета у Ђердапу и локалитета из раног бронзаног доба утврди утицај промена у начину живота (пре свега исхране) на величину зуба.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је изведено на остеолошком материјалу који је део Палеоантрополошке збирке Филозофског факултета Универзитета у Београду и збирке Народне музеја у Кикинди. Према хронологији и локалитету којем припада, материјал је подељен у две групе. Прву групу чинило је 107 зуба са мезолитско-неолитских налазишта Лепенски вир и Власац у Ђердапској клисури, која датирају од раног мезолита (8500–7500 година п.н.е.) до средњег неолита (5900–5500 година п.н.е.). Друга група обухватила је 158 зуба са некрополе Мокрин из раног бронзаног доба (2100–1800 година п.н.е.). Основни критеријуми за укључивање вилица у анализу били су постојање сталних зуба са највише другим степеном абразије и очуваним екватором зуба, непостојање каријеса друге и треће класе,

непостојање левкасте абразије апроксималних површина и непостојање оштећења крунице *post mortem*. За анализу су одабрани зуби из десног квадранта обе вилице, а ако је неки од зуба недостајао, узет је истоимени зуб са супротне стране зубног низа уколико је постојао. Из студије су зуби искључени када су у оба квадранта зубног низа недостајали истоимени зуби. У процени полне структуре коришћени су налази ранијих студија [19, 20].

Помоћу нонијуса (*Dentaurum, Germany*) са прецизношћу до 0,1 mm на свим зубима измерен је мезиодистални пречник, а на моларима и вестибулоорални пречник.

Статистичка обрада и анализа података урађене су у компјутерском програму SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Тип расподеле података испитан је применом Колмогоров–Смирновљевог теста. Разлика у величини зуба између групе 1 и групе 2, разлика по полу, као и утицај међусобног деловања пола и локалитета, испитани су применом двофакторске анализе варијансе.

Након месец дана од првог мерења, 30 зуба је измерено поново. Системска грешка мерена је применом Студентовог *t*-теста за зависне узорке на вредности првог и поновљеног мерења варијабли (Табела 1). Случајна грешка измерена је применом Далбергове (*Dahlberg*) формуле ($s^2 = \Sigma d^2 / 2n$).

Табела 1. Системска и случајна грешка мерења
Table 1. Systematic and random error

Број зуба Number of teeth	Вредност <i>p</i> <i>p</i> value	Далбергова вредност Dahlberg value
30	0.509	0.095

$p < 0.05$

РЕЗУЛТАТИ

Разврставањем зуба према полу и групи установљено је да је већина предњих зуба у обе вилице била представљена са само по једним зубом (Табеле 2 и 3). На

Табела 2. Разлике у величини горњих секутића (*I*), очњака (*C*) и премолара (*P*) према полу и локалитету
Table 2. Differences in upper incisors (*I*), canine (*C*) and premolars (*P*) size between sexes and sites

Зуб Tooth	Група Group	Пол Sex	<i>N</i>	$\bar{X}$	<i>SD</i>	<i>p</i>		
						Разлике по полу Sex differences	Разлике по локалитету Site differences	Утицај пола и локалитета Effects of sex and site
<i>I1</i>	1	<i>M</i>	1	9.40				
		<i>F</i>	1	8.20				
	2	<i>M</i>	1	8.80				
		<i>F</i>	6	8.43	0.51			
<i>I2</i>	1	<i>M</i>	1	7.40				
		<i>F</i>	1	7.40				
	2	<i>M</i>						
		<i>F</i>	7	6.41	0.41			
<i>C</i>	1	<i>M</i>	4	7.72	0.61			
		<i>F</i>	2	7.55	0.64			
	2	<i>M</i>	3	7.50	0.27	0.547	0.457	0.922
		<i>F</i>	7	7.26	0.68			
<i>P1</i>	1	<i>M</i>	6	7.15	0.42			
		<i>F</i>	3	6.30	0.10			
	2	<i>M</i>	2	6.75	0.35	0.149	0.830	0.359
		<i>F</i>	6	6.55	0.91			
<i>P2</i>	1	<i>M</i>	4	6.45	0.41			
		<i>F</i>	4	6.37	0.10			
	2	<i>M</i>	3	6.37	0.85	0.740	0.717	0.962
		<i>F</i>	6	6.27	0.55			

$p < 0.05$

Група 1 – Лепенски вир и Власац; Група 2 – Мокрин; *M* – мушки пол; *F* – женски пол; *N* – број зуба; $\bar{X}$ – аритметичка средина; *SD* – стандардна девијација
Group 1 – Lepenski Vir and Vlasac; Group 2 – Mokrin; *M* – male; *F* – female; *N* – number of teeth; $\bar{X}$ – mean value; *SD* – standard deviation

основу тога није било могуће испитати утицај локалитета, пола и њиховог међусобног деловања код горњих и доњих секутића и доњег очњака.

Испитивање разлика величине доњих бочних зуба по групама (Табеле 3 и 4) показује да су све измерене вредности доњих зуба биле веће у групи 1, али је ова

Табела 3. Разлике у величини доњих секутића (*I*), очњака (*C*) и премолара (*P*) према полу и локалитету

Table 3. Differences in lower incisors (*I*), canine (*C*) and premolars (*P*) sizes between sexes and sites

Зуб Tooth	Група Group	Пол Sex	<i>N</i>	$\bar{X}$	<i>SD</i>	<i>p</i>		
						Разлике по полу Sex differences	Разлике по локалитету Site differences	Утицај пола и локалитета Effects of sex and site
<i>I1</i>	1	<i>M</i>	1	5.00				
		<i>F</i>	1	5.00				
	2	<i>M</i>	1	5.30				
		<i>F</i>	5	5.06	0.59			
<i>I2</i>	1	<i>M</i>	3	5.93	0.49			
		<i>F</i>	1	5.80				
	2	<i>M</i>	3	5.90	0.06			
		<i>F</i>	8	5.67	0.44			
<i>C</i>	1	<i>M</i>	3	6.97	0.15			
		<i>F</i>	1	6.50				
	2	<i>M</i>	4	6.42	0.30			
		<i>F</i>	8	6.32	0.56			
<i>P1</i>	1	<i>M</i>	4	7.02	0.39	0.974	0.066	0.671
		<i>F</i>	2	7.15	0.35			
	2	<i>M</i>	3	6.53	0.75			
		<i>F</i>	8	6.38	0.60			
<i>P2</i>	1	<i>M</i>	3	6.83	0.32	0.618	0.276	0.688
		<i>F</i>	3	7.07	0.29			
	2	<i>M</i>	4	6.65	0.60			
		<i>F</i>	8	6.67	0.53			

p<0.05

Табела 4. Разлике у мезиодисталном (*MD*) и вестибулооралном (*VO*) пречнику доњих молара (*M*) према полу и локалитету

Table 4. Differences in mesio-distal (*MD*) and vestibulo-oral (*VO*) diameter of lower molars (*M*) differences between sexes and sites

Зуб Tooth	Група Group	Пол Sex	<i>N</i>	$\bar{X}$	<i>SD</i>	<i>p</i>		
						Разлике по полу Sex differences	Разлике по локалитету Site differences	Утицај пола и локалитета Effects of sex and site
<i>M1</i> <i>MD</i>	1	<i>M</i>	5	11.04	0.54	0.712	0.128	0.862
		<i>F</i>	4	10.98	0.40			
	2	<i>M</i>	5	10.58	0.91			
		<i>F</i>	13	10.40	0.85			
<i>M1</i> <i>VO</i>	1	<i>M</i>	5	10.64	0.36	0.358	0.025*	0.510
		<i>F</i>	4	10.57	0.53			
	2	<i>M</i>	5	10.22	0.59			
		<i>F</i>	13	9.83	0.63			
<i>M2</i> <i>MD</i>	1	<i>M</i>	4	10.17	0.76	0.899	0.586	0.748
		<i>F</i>	5	10.24	0.56			
	2	<i>M</i>	3	10.10	0.40			
		<i>F</i>	8	9.95	0.79			
<i>M2</i> <i>VO</i>	1	<i>M</i>	4	10.15	0.39	0.207	0.269	0.640
		<i>F</i>	5	9.92	0.56			
	2	<i>M</i>	3	9.97	0.12			
		<i>F</i>	8	9.48	0.71			
<i>M3</i> <i>MD</i>	1	<i>M</i>	6	11.07	1.06	0.157	0.157	0.889
		<i>F</i>	5	10.40	0.43			
	2	<i>M</i>	3	10.40	0.92			
		<i>F</i>	8	9.85	0.98			
<i>M3</i> <i>VO</i>	1	<i>M</i>	6	10.13	0.39	0.602	0.111	0.337
		<i>F</i>	5	9.62	0.24			
	2	<i>M</i>	3	9.23	0.75			
		<i>F</i>	8	9.39	1.06			

* *p*<0.05

Табела 5. Разлике у мезиодисталном (MD) и вестибулооралном (VO) пречнику горњих молара (M) према полу и локалитету
Table 5. Differences in mesio-distal (MD) and vestibulo-oral (VO) diameter of upper molars (M) between sexes and sites

Зуб Tooth	Група Group	Пол Sex	N	$\bar{X}$	SD	p		
						Разлике по полу Sex differences	Разлике по локалитету Site differences	Утицај пола и локалитета Effects of sex and site
M1 MD	1	M	7	10.33	0.43	0.152	0.912	0.576
		F	4	10.05	0.53			
	2	M	3	10.53	0.50			
		F	8	9.91	0.86			
M1 VO	1	M	7	11.46	0.70	0.150	0.635	0.221
		F	4	10.57	0.47			
	2	M	3	10.90	0.50			
		F	8	10.82	0.79			
M2 MD	1	M	7	9.90	0.55	0.911	0.115	0.267
		F	3	9.37	0.46			
	2	M	2	8.45	1.49			
		F	7	9.10	1.27			
M2 VO	1	M	7	11.37	0.59	0.155	0.653	0.705
		F	3	10.77	0.25			
	2	M	2	11.10	0.71			
		F	7	10.74	0.69			
M3 MD	1	M	6	8.98	0.56	0.901	0.106	0.835
		F	2	8.85	0.21			
	2	M	2	8.20	1.41			
		F	3	8.23	0.06			
M3 VO	1	M	6	11.10	1.01	0.038*	0.590	0.610
		F	2	10.05	0.92			
	2	M	2	11.70	0.85			
		F	3	10.07	0.55			

* $p < 0.05$

разлика била статистички значајна само за вестибулоорални пречник доњег првог молара. У горњој вилици поређењем просечних вредности очњака, премолара и молара између групе 1 и групе 2 није утврђена статистички значајна разлика (Табеле 2 и 5). Поред тога, у горњој вилици су уочена одступања у односу на смер кретања разлике доњих зуба између група. Просечне вредности за први премолар и вестибулоорални пречник првог и трећег молара биле су веће код жена чији су зуби припадали групи 2 у односу на групу 1. Такође, вредности мезиодисталног пречника горњег првог молара и вестибулоорални пречник горњег трећег молара били су већи код мушкараца чији су зуби припадали групи 2 у односу на групу 1. Међутим, ове разлике нису показале статистичку значајност.

Поређењем величина зуба по полу установљено је да су просечне вредности величине зуба у горњој и доњој вилици за већину зуба биле веће код мушкараца него код жена у обе испитиване групе. Међутим, статистички значајна разлика уочена је само за вестибулоорални пречник горњег трећег молара. Такође, поједини горњи и доњи бочни зуби имали су већи просечан пречник код жена него код мушкараца. Изузетак у доњој вилици у групи 1 представљају вредности за доње премоларе и мезиодистални пречник доњег другог молара. У доњој вилици у групи 2 већа просечна вредност код жена уочена је код доњег другог премолара и вестибулооралног пречника доњег трећег молара. У горњој вилици у групи 2 мезиодистални пречник горњег другог и трећег молара били су већи код

жена него код мушкараца. Ипак, ова разлика није била статистички значајна.

ДИСКУСИЈА

Овом студијом обављена је компаративна анализа величине зуба са два праисторијска локалитета са временском дистанцом од најмање три хиљаде година. Популацију са налазишта Лепенски вир и Власац (група 1) чине ловци сакупљачи, у чијој исхрани доминирају дивљач и риба [21]. Ову популацију одликује велико трошење зубне супстанце изазвано атрицијом и абразијом током масетеричног жвакања чврсте и углавном сирове хране, нарочито у мезолиту [19]. С друге стране, исхрану популација раног бронзаног доба одликује конзумирање мекше, термички обрађене и хране богате угљеним хидратима [22, 23]. Ако се узме у обзир хипотеза о денталној редукцији [14], као и Калкагнов (Calcagno) и Гибсонов (Gibson) [7] механизам природне селекције, требало би да у популацијама након неолитске револуције дође до смањења величине зуба. Налази ове студије су делимично у сагласности с постављеним тврдњама. У горњој вилици просечне вредности за зубе групе 1 су за већину зуба веће у односу на групу 2, мада ова разлика није статистички значајна. Одступања од ових налаза, за први премолар и вестибулоорални пречник првог молара код жена и мезиодистални пречник првог молара код мушкараца, могла би се протумачити као последица малог бро-

ја зуба за испитиване параметре. Друго могуће објашњење овог повећања величине зуба могло би да буде последица промене у наследној основи (услед миграција или контаката са другим популацијама), што је у сагласности с резултатима Јакобсове (Jacobs) [15] дентогнатометријске анализе. Поредећи величине зуба на скелетном материјалу из мезолита и неолита у Украјини, аутор је истакао повећање димензија зуба неолитских људи. Као могуће објашњење ове појаве наводе се интеракције становништва с популацијама са Блиског истока и повећаним „протоком” гена, што значи да би ова промена у наследној основи могла да доведе до повећања величине појединих зуба. Повећање вестибулооралног пречника трећег молара у групи 2 за оба пола такође се може објаснити малим узорком, али указује и на промену величине и морфолошке структуре зуба, што је у складу с великом варијабилношћу морфологије и величине умњака и у савременим популацијама.

Сви параметри на зубима доње вилице показују већу вредност у узорцима групе 1, иако је статистички значајна разлика забележена за вестибулоорални пречник првог молара. Доњи први стални молар није први, започиње период мешовите дентиције и има кључни значај за правилну оклузију и жвакање [1]. На основу тога, уколико је природна селекција ка мањим и морфолошки једноставнијим зубима почела у неолиту, онда би њене прве манифестације требало да се уоче на доњим првим моларима. Резултати наше студије говоре у прилог овој претпоставци.

У анализи еволутивних мастикаторних промена у оквиру транзиције у производњи у неолиту на подручју Леванта [24] утврђено је смањење вестибулооралног пречника свих бочних зуба, али је смањење мезиодисталног пречника уочено само код горњег латералног секутића и доњег очњака. Ови налази су делимично у складу с моделом тзв. селективног компромисног ефекта (енгл. *selective compromise effect*), у оквиру којег селективни притисак ка мањим зубима потиче од тежње да се спречи развој каријеса и малоклузије у виду денталне тескобе.

Анализом величине зуба по полу утврђено је да су вредности параметара за већину зуба, нарочито у горњој вилици, веће код мушкараца, са статистички значајном разликом за вестибулоорални пречник трећег молара. Ови резултати су у складу с налазима бројних студија које указују на постојање полног диморфизма [25, 26, 27]. Одступања за поједине бочне зубе у горњој и доњој вилици уочена су у обе групе узорака, међутим, нису била статистички значајна и веро-

ватно су последица малог и неједнаког броја зуба за испитиване групе.

Налази са већине праисторијских локалитета говоре у прилог денталној редукацији, која се у највећој мери испољава након неолитске револуције. Многи истраживачи су сагласни да су се промене у исхрани одразиле на дентоалвеоларне структуре кроз селективну предност индивидуа са мањим зубима. Ове промене су значајне за тумачење утицаја генетских и фактора спољне средине на морфолошки изглед зуба, а самим тим и на етиологију ортодонтских аномалија.

У нашој студији постоје одређена ограничења која се јављају у истраживањима на археолошком материјалу. Једно од основних ограничења јесте мали узорак испитиваних зуба, који је одређен самом природом материјала. Такође, с обзиром на старост материјала и оштећења или непостојање посткранијалног скелета, није могуће прецизно утврдити пол појединих индивидуа. На додатно смањење узорка утицало је и искључивање из студије зуба са трећим и четвртим степеном абразије, која се често јавља код ловаца сакупљача. Предњи зуби, нарочито доњи секутићи, који имају грацилан корен, често се изгубе *post mortem*, што смањује могућност анализе њихове морфологије. Превaziлажење постојећих ограничења може се постићи употребом статистичких тестова који имају моћ закључивања на малом узорку и повећањем узорка (могућност укључивања материјала са блиског географског подручја из исте епохе) у будућим истраживањима.

ЗАКЉУЧАК

Упоредном анализом величине зуба са два праисторијска локалитета у Србији утврђено је смањење величине зуба у популацији раног бронзаног доба у односу на мезолитско-неолитску популацију. Ова разлика је била статистички значајна само за доњи први молар, што највероватније указује на то да је период од неколико хиљада година између ових популација недовољан да би се испојиле промене на већем броју зуба.

ЗАХВАЛНИЦА

Захваљујемо проф. др Живку Микићу, доц. др Софији Стефановић, Марији Радовић и Лидији Милашиновић на сарадњи и љубазности и што су нам омогућили рад на археолошком материјалу, као и проф. др Јелени Маринковић на помоћи при статистичкој обради и анализи података.

ЛИТЕРАТУРА

1. Proffit WR, Fields HW, Sarver DM. Contemporary Orthodontics. 4th ed. St Louis: Mosby; 2007.
2. Antolić I, Demirović D, Farčnik F, Lapter V, Ljupčić B, Marić D, et al. Ortodoncija. 2nd ed. Marković M, editor. Beograd – Zagreb: Medicinska knjiga; 1988.
3. Mossey PA. The heritability of malocclusion: Part 1 – genetics, principles and terminology. Br J Orthod. 1999; 26:103-13.
4. Stedman HH, Kozyak BW, Nelson A, Thesier DM, Su LT, Low DW, et al. Myosin gene mutation correlates with anatomical changes in the human lineage. Nature. 2004; 428(6981):415-8.

5. Brunet M, Guy F, Pilbeam D, Mackaye HT, Likius A, Ahounta D, et al. A new hominid from the Upper Miocene of Chad, Central Africa. *Nature*. 2002; 418(6894):145-51.
6. Richards MP. A brief review of the archaeological evidence for Paleolithic and Neolithic subsistence. *Eur J Clin Nutr*. 2002; 56(12):1270-8.
7. Calcagno JM, Gibson KR. Human dental reduction: natural selection or the probable mutation effect. *Am J Phys Anthropol*. 1988; 77:505-17.
8. Frayer DW. Metric dental change in the European Upper Paleolithic and Mesolithic. *Am J Phys Anthropol*. 1977; 46:109-20.
9. Lavelle CLB. A comparison between the mandibles of Romano-British and nineteenth century periods. *Am J Phys Anthropol*. 1972; 36:213-20.
10. Lucas PW. Facial dwarfing and dental crowding in relation to diet. *Int Congr Ser*. 2006; 1296:74-82.
11. Stynder DD, Ackermann RR, Sealy JC. Craniofacial variation and population continuity during the South African Holocene. *Am J Phys Anthropol*. 2007; 134:489-500.
12. Sardi ML, Novellino PS, Pucciarelli HM. Craniofacial morphology in the Argentine center-west: consequences of the transition to food production. *Am J Phys Anthropol*. 2006; 130:333-43.
13. Scialli PW. Dental evolution in prehistoric Native Americans of the Ohio Valley area. I. Wear and pathology. *Int J Osteoarchaeol*. 1997; 7:507-24.
14. Armelagos GJ, Van Gerven DP, Goodman AH, Calcagno JM. Post-pleistocene facial reduction, biomechanics and selection against morphologically complex teeth: a rejoinder to Macchiarelli and Bondioli. *Human Evolut*. 1989; 4:1-7.
15. Jacobs K. Human dento-gnathic metric variation in Mesolithic/Neolithic Ukraine: possible evidence of demic diffusion in the Dnieper Rapids region. *Am J Phys Anthropol*. 1994; 95:1-26.
16. Mockers O, Aubry M, Mafart B. Dental crowding in a prehistoric population. *Eur J Orthod*. 2004; 26:151-6.
17. Harper C. A comparison of medieval and modern dentitions. *Eur J Orthod*. 1994; 16:163-73.
18. Lindsten R, Ögaard B, Larsson E. Dental arch space and permanent tooth size in the mixed dentition of a skeletal sample from the 14th to the 19th centuries and 3 contemporary samples. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2002; 122:48-58.
19. Grga Đ. Struktura i problemi dentalne antropologije djeđapske serije [doktorska disertacija]. Beograd: Univerzitet u Beogradu; 1996.
20. Ćirić M. Mokrin. Nekropola ranog bronzanog doba. Beograd: Arheološko društvo Jugoslavije; 1971.
21. Borić D. Kultura Lepenskog vira u svetlu novih istrađivanja. *Glasnik Srpskog arheološkog društva*. 2008; 24:9-44.
22. Stefanović SM. Skeletni markeri okupacionog stresa u kasnoj praistoriji: nekropola u Mokrinu (2000–1800 pre n.e.) [doktorska disertacija]. Beograd: Univerzitet u Beogradu; 2006.
23. Medović A. Preistorijska večera – „prosoto“ uz pivo. Katalog izložbe. Novi Sad: Muzej Vojvodine; 2008.
24. Pinhasi R, Eshed V, Shaw P. Evolutionary changes in the masticatory complex following the transition to farming in the Southern Levant. *Am J Phys Anthropol*. 2008; 135:136-48.
25. Rai B, Anand SC. Gender determination by diagonal distances of teeth. *The Internet Journal of Biological Anthropology*. 2007; 1(1):[about 6 p.]. Available from: <http://www.ispub.com/journal/the-internet-journal-of-biological-anthropology/volume-1-number-1/gender-determination-by-diagonal-distances-of-teeth.html>.
26. Ateş M, Feryal Karaman F, Işcan MY, Erdem TL. Sexual differences in Turkish dentition. *Leg Med*. 2006; 8:288-92.
27. Schwartz GT, Dean CM. Sexual dimorphism in modern human permanent teeth. *Am J Phys Anthropol*. 2005; 128:312-7.

Teeth Size Reduction in the Prehistoric Populations in Serbia

Tina Pajević, Tijana Sessa, Jovana Juloski, Branislav Ćlić

Department of Orthodontics, Faculty of Dental Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Anthropological studies show craniofacial changes with a reduction in teeth size during evolution of the human population.

Objective The objective was to measure and compare the sizes of teeth in the population of the Mesolithic-Neolithic sites in the Iron Gate Gorge and the population from the Early Bronze Age site of Mokrin.

Methods The study included teeth without advanced wear near the pulp. The material was divided according to the site of the skeletal population in two groups. Group 1 comprised 107 teeth from the Mesolithic-Neolithic sites Lepenski Vir and Vlasac. Group 2 included 158 teeth from the Mokrin graveyard dated in the Early Bronze Age. The mesio-distal diameter was

measured in all teeth, while the vestibulo-oral diameter was measured in the molars only. Using the two-factor analysis of variance, the influence of sex, site and their interaction on the size of the teeth were investigated.

Results The vestibulo-oral diameter of the upper third molar was significantly higher in males compared to females. The comparison between the groups showed that the vestibulo-oral diameter of the lower first molar was significantly higher in group 1.

Conclusion The present difference in teeth size indicates the existence of reduction during the prehistoric times. However, the time period between the populations studied is probably too short to be manifested on a large number of teeth.

Keywords: teeth; odontometry; prehistoric demography

Проспективна студија примене небиволола у лечењу особа с артеријском хипертензијом

Небојша Деспотовић^{1,2}, Даница Матић-Цветковић^{1,3}, Бранислава Ивановић^{1,3}

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

²Клиничко-болнички центар „Звездара“, Београд, Србија;

³Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ:

Увод Небиволол, бета-блокатор треће генерације, заснива свој антихипертензивни ефекат на веома селективној бета-блокаторској активности и специфичној вазодилаторној активности у чијој је основи ослобађање азот-моноксида.

Циљ рада Циљ истраживања био је да се процени антихипертензивни ефекат небиволола код испитаника с артеријском хипертензијом.

Методе рада Након шестонедељне примене небиволола (5 mg једном дневно) вршила се процена његове ефикасности (мерењем систолног и дијастолног крвног притиска), толерабилности (кроз анкету коју су попуњавали и лекари и испитаници) и његовог утицаја на метаболичке ефекте (на гликемију, ниво креатинина, холестерола и триглицерида).

Резултати Од укупно 520 испитаника са благом или умереном артеријском хипертензијом, 430 болесника (82,7%) лечено је само небивололом (монотерапија). Након шест недеља примене овога лека, уз одличну толерабилност и неутралне метаболичке ефекте, значајно су се смањили и систолни и дијастолни крвни притисак. Систолни крвни притисак се код мушкараца смањио са 165 ± 19 на 129 ± 12 mm Hg, а код жена са 169 ± 22 на 132 ± 15 mm Hg (просечно смањење било је 22,3%; $p < 0,001$), док се дијастолни крвни притисак код мушкараца смањио са 103 ± 12 на 79 ± 6 mm Hg, а код жена са 100 ± 9 на 82 ± 7 mm Hg (просечно смањење било је 22,6%; $p < 0,001$).

Закључак Примена небиволола код особа са благом и умереном артеријском хипертензијом доводи до значајног смањења како систолног, тако и дијастолног крвног притиска, независно од пола.

Кључне речи: артеријска хипертензија; бета-блокери; азот-моноксид

УВОД

Артеријска хипертензија (АХ) је главни фактор ризика за настанак кардиоваскуларних болести. Од 1977. године и прве препоруке JNC (*Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*), која је за АХ сматрала тек дијастолни крвни притисак већи од 105 mm Hg, до седмог извештаја JNC (JNC 7), где се дијастолни крвни притисак већи од 80 до 89 mm Hg сматрао „прехипертензијом“, пређен је веома велики пут у схватању значаја лечења особа са АХ [1, 2]. Данас се зна да се третманом АХ не постиже само смањење крвног притиска, већ и превенција кардиоваскуларних обољења. Смањењем крвног притиска смањује се и ризик од настанка смрти (за 14%), смрти услед кардиоваскуларних болести (за 21%), настанка шлога (за 42%) и развоја коронарних догађаја (за 14%).

Небиволол је бета-адренергички блокатор треће генерације са високом бета-1 селективношћу (око два и по пута већом од следећег по реду бисопролола). За разлику од бета-блокатора друге генерације, који свој антихипертензивни ефекат заснивају пре свега на смањењу минутног волумена срца (где се као компензаторни ефекат јавља и повећање системске васкуларне резистенције), небиволол има додатно вазодилаторно деј-

ство у чијој је основи ослобађање азот-моноксида (NO) из ендотела, који је функционално оштећен у условима АХ [2].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања био је да се процене ефикасност, толерабилност и метаболички утицај примене небиволола код болесника оба пола са благо или умерено повишеним крвним притиском.

МЕТОДЕ РАДА

Небиволол је примењиван у дози од 5 mg дневно током шест узастопних недеља код испитаника са благом и умереном АХ. Студијом су обухваћени болесници оба пола, старости од 19 до 75 година, који су лечени током 2005. године и које су надзирала 104 лекара широм Србије и Црне Горе. Уколико је испитаник претходно примао неки од бета-блокатора, тај би се лек постепено укидао (током недељу дана), а уместо њега започела би се примена небиволола. Код испитаника који су пре почетка студије већ примали комбиновану антихипертензивну терапију било је дозвољено да се, поред небиволола, прима само један антихипертензив.

Correspondence to:

Nebojša DESPOTOVIĆ
KBC „Zvezdara“
Dimitrija Tucovića 161
11000 Beograd
Srbija
nebojsa.despotovic@mfub.bg.ac.rs

У овој проспективној студији посматрано је неколико врста параметара: 1) параметри ефикасности антихипертензивног дејства (сistolни и дијастолни крвни притисак, срчана фреквенција); 2) параметри метаболичких ефеката примене лека (вредности гликемије наташте, креатинина, холестерола, триглицерида); 3) параметри толерабилности лека (процена лекара и болесника); и 4) сви други евентуални нежељени ефекти примене лека.

Крвни притисак је мерен живиним манометром или сфигмоманометром на почетку и на крају истраживања (после шест недеља), као и на контролним прегледима (на крају друге и четврте недеље). Крвни притисак је мерен након пет минута проведених у седећем положају. Током тих прегледа срчана фреквенција је мерена аускултаторно (број удара у минути). Вредности гликемије наташте, креатинина, укупног холестерола и триглицерида одређиване су на почетку и на крају истраживања (после шест недеља).

Толерабилност лека, коју су процењивали лекари после шест недеља примене небиволола на основу делотворности и подношења лека, изражена је као: слаба (када није уочено било какво смањење крвног притиска), умерена (када је дијастолни крвни притисак смањен за мање од 10 mm Hg у односу на почетну вредност), добра (када је дијастолни крвни притисак смањен за више од 10 mm Hg) или врло добра (када је постигнуто циљно смањење дијастолног крвног притиска од <90 mm Hg). Толерабилност лека коју су процењивали болесници на основу жеље да наставе примену исте терапије изражена је дихотомним категоријама „да” (када је испитаник желео да настави лечење небивололом) или „не” (када испитаник није желео да настави лечење небивололом).

Појава нежељених ефеката (врста, време јављања, повезаност с променама лабораторијских параметара, ток и терапија, исход, процена узрочне везе) праћена је попуњавањем посебних образаца [3].

Студија је изведена у складу с одговарајућим етичким захтевима прописаним у Србији и Црној Гори.

Статистичка обрада добијених података обухватила је основну дескриптивну статистику посматраних нумеричких одлика и коришћење χ^2 -теста ради утврђивања значајности нумеричких вредности у односу на њихову учесталост. За процену значајности промене крвног притиска и срчане фреквенције након шест недеља примене лека коришћен је *General Linear Model* (мултиваријантни тест), за ниво значајности за интервал поверења од 95%.

РЕЗУЛТАТИ

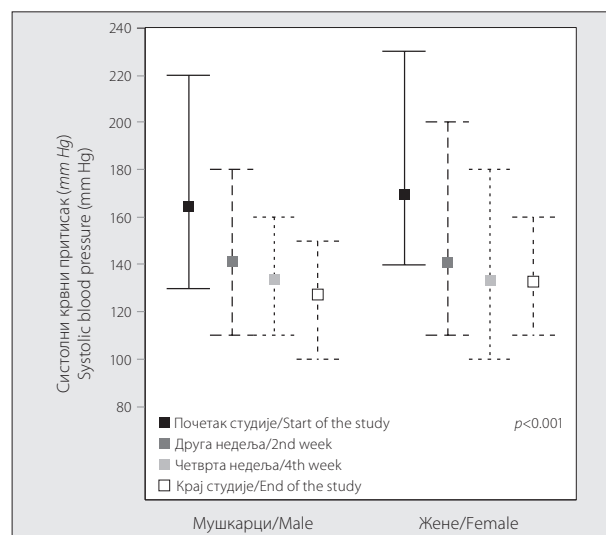
У студији је учествовало укупно 520 испитаника оба пола, од чега 258 мушкараца (49,6%) и 262 жене (50,4%), старости од 20 година до 74 године (просечно 51,2 године) и вредности индекса телесне масе (BMI) од 20,8 до 39,8 kg/m² (просечно 27,9 kg/m², што одговара умереној гојазности). Код свега 0,8% испитаника био је

познат узрок АХ (болести бубрега), док је код преосталих 99,2% испитаника реч била о есенцијалној хипертензији. АХ је код испитаника у просеку трајао око пет година.

Пре почетка студије велики број болесника је већ користио неки од антихипертензивних лекова: бета-блокатор (184 болесника, 35,4%), ACE-инхибитор (103 болесника, 19,8%), алфа-1 блокатор (43 болесника, 8,3%), антагонист калцијума (27 болесника, 5,2%), диуретик (шест болесника, 1,2%) и блокатор рецептора за ангиотензин II (пет болесника, 1,0%). Терапију нису примала 152 болесника (29,2%). Током студије само небиволол (као монотерапију) примало је 430 болесника (82,7%), док је 36 болесника (6,9%) уз небиволол користило и алфа-1 блокатор (36 болесника, 6,9%) или ACE-инхибитор (34 болесника, 6,5%), а 20 болесника (3,8%) и диуретик.

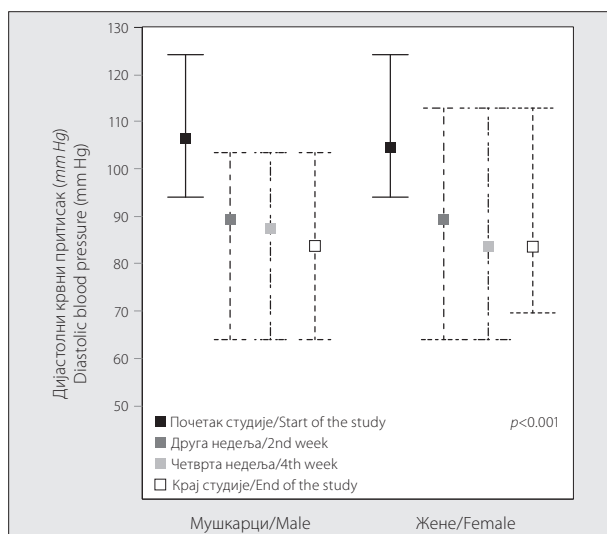
Међу испитаницима са АХ 42 болесника (8,1%) боловала су и од шећерне болести (*diabetes mellitus*), код 55 болесника (10,6%) дијагностикована је хиперлипипропротеинемичка, код 96 (18,5%) хиперлипипропротеинемичка, док код велике већине испитаника нису забележени придружени метаболички поремећаји.

После шест недеља примене небиволола (у дози од 5 mg дневно) код свих испитаника дошло је до значајног смањења и систолног и дијастолног крвног притиска. Систолни крвни притисак се после шестонедељне примене лека код мушкараца смањено са 165±19 на 129±12 mm Hg, а код жена са 169±22 на 132±15 mm Hg. У односу на просечне вредности крвног притиска, систолни крвни притисак се код свих испитаника смањено са 167±20 на 130,16±14 mm Hg, тако да је просечно смањење износило 22,3% ($p<0,001$) (Графикон 1). Дијастолни крвни притисак се после шестонедељне примене небиволола код мушкараца значајно смањено са 103±12 на 79±6 mm Hg, а код жена са 100±9 на 82±7 mm Hg. У односу на просечне вредности крвног притиска, дијастолни крвни притисак се код свих испита-



Графикон 1. Значајно смањење систолног крвног притиска током шест недеља лечења небивололом

Graph 1. Significant decrease of systolic blood pressure after 6-week treatment with nebivolol



Графикон 2. Значајно смањење дијастолног крвног притиска током шест недеља лечења небивололом

Graph 2. Significant decrease of diastolic blood pressure after 6-week treatment with nebivolol

ника смањено са 102 ± 9 на 80 ± 8 mm Hg, тако да је просечно смањење износило 22,6% ($p < 0,001$) (Графикон 2).

Срчана фреквенција се након шестонедељне примене небиволола такође значајно успорила: код мушкараца са почетних 86 на 66 удара у минути, а код жена са 89 на 69 удара у минути. Просечно смањење пулса било је 21 удар по минути (16,9%, $p < 0,001$). Дакле, небиволол је после шест недеља примене испољио значајну ефикасност у виду смањења систолног и дијастолног крвног притиска и срчане фреквенције, независно од пола болесника.

Гликемија мерена наташте се није значајно променила после шест недеља примене небиволола ни код мушкараца (са $5,5 \pm 1,5$ на $5,3 \pm 1,1$ mmol/l), ни код жена (са $5,8 \pm 1,6$ на $5,5 \pm 1,4$ mmol/l). У просеку се код свих испитаника након шестонедељне примене лека гликемија смањила за $0,4$ mmol/l ($p > 0,05$). Вредности креатинина у серуму се такође нису значајно променили код испитаника после шест недеља примене небиволола (просечно, са почетних $85,0 \pm 28,1$ до $83,5 \pm 23,8$ mmol/l на крају студије; $p > 0,05$). Нивои укупног холестерола у серуму су се код свих испитаника смањили након шестонедељног лечења небивололом, али безначајно (у просеку, са почетних $6,2 \pm 1,3$ до $5,7 \pm 1,0$ mmol/l на крају студије; $p > 0,05$). Вредности триглицерида у серуму такође су се безначајно смањиле после шест недеља примене небиволола (у просеку, са $2,2 \pm 1,0$ на $1,9 \pm 0,9$ mmol/l; $p > 0,05$) (Табела 1).

Просечна доза примењеног лека била је врло слична планираној дози од 5 mg дневно: код мушкараца $4,85$ mg на почетку и $4,75$ mg на крају студије, а код жена $4,50$ mg на почетку и $4,85$ mg на крају студије. Ово је такође био веома добар индиректан показатељ одличне подношљивости лека.

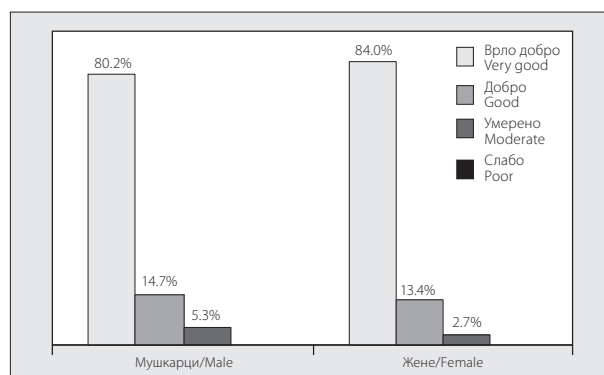
Толерабилност лека се показала веома добром. Оценирајући лекари су код велике већине испитаника оценили делотворност и подношљивост лека највећом оценом – „врло добар” (80,2% мушкараца и 84,0%

Табела 1. Неутрални метаболички ефекти третмана небивололом
Table 1. The neutral metabolic effects on the treatment with nebivolol

Параметар (mmol/l) Parameter (mmol/l)	Почетак студије Beginning of study	Крај студије End of study	p
Гликемија наташте Glycemia	5.7 ± 1.4	5.4 ± 0.8	NS
Креатинин Creatinine	84.9 ± 28.1	83.5 ± 23.8	NS
Холестерол Cholesterol	6.2 ± 1.3	5.7 ± 1.0	NS
Триглицериди Triglyceride	2.2 ± 1.0	1.9 ± 0.9	NS

NS – nije statistički značajno

NS – not statistically significant



Графикон 3. Делотворност и подношљивост примене небиволола каквим их је проценио лекар

Graph 3. The efficacy and tolerability of the treatment with nebivolol assessed by the physician

жена), док је код значајно мањег броја болесника толерабилност добила оцену „добар” (14,7% мушкараца и 13,4% жена), односно „умерен” (5,3% мушкараца и 2,7% жена). Према процени лекара, ни код једног испитаника делотворност и подношљивост лека нису биле слабе (Графикон 3). Толерабилност лека коју су процењивали сами болесници одговарајући на питање да ли после истека студије желе да наставе с применом небиволола такође је била одлична: чак 514 испитаника (98,8%) се на крају студије определило за даљи наставак лечења овим леком.

После шестонедељне примене небиволола забележене су ретке нежељене реакције мањег значаја, као што су хипотензија, мука, главобоља и вртоглавица, које су се јавиле код веома малог броја болесника (2,3% мушкараца и 3,1% жена). Услед хипотензије, само 1,6% болесника није желело да даље настави с овом терапијом. Код велике већине болесника (97,7% мушкараца и 96,9% жена) током шест недеља лечења небивололом није уочен ниједан нежељени ефекат примене овога лека.

ДИСКУСИЈА

Позитивно антихипертензивно дејство небиволола, које су у овој студији огледало у смањењу систолног крвног притиска за 22,3%, а дијастолног за 22,6%, засновано је на периферном и централном ефекту. Пери-

ферни антихипертензивни ефекат небиволол остварује вазодилатацијом артерија, вена и микроциркулације, док се централни антихипертензивни ефекат остварује смањењем постоптерећења (тзв. *afterload*), побољшањем дијастолне функције срца (смањује се енддијастолни волумен), повећањем контрактилности срца (ејекционе фракције, минутног волумена срца, CO и кардијалног индекса), као и смањењем системске васкуларне резистенције [4].

Разлика између небиволола, као припадника треће генерације бета-блокера, и бета-блокера старије генерације испољава се на три нивоа: кроз периферни, додатни (микроциркулација, срце) и централни ефекат. Док бета-блокери старије генерације испољавају антихипертензивно дејство при којем реактивно повећавају периферни васкуларни отпор и смањују минутни волумен срца (успорењем пулса), бета-блокери треће генерације (небиволол, карведилол) имају и директно вазодилаторно дејство, чиме се избегавају претходно описани лоши елементи антихипертензивног дејства ових лекова.

Док се вазодилаторни ефекат карведилола објашњава блокадом алфа-адренергичких рецептора, небиволол своје вазодилаторно дејство испољава директном стимулацијом ендотелне NO-синтетазе (eNOS). Тачније, активација eNOS се може догодити на неколико начина: везивањем небиволола за бета-3 адренергичке рецепторе, везивањем производа небиволола за бета-2 адренергичке рецепторе, стимулацијом ефлукса АТП из ендотелних ћелија [5]. Механизам деловања небиволола условљава и специфичан вид ефикасности који се огледа кроз ефикасно смањење крвног притиска код болесника са дуготрајном АХ, док је смањење крвног притиска код здравих људи веома умерено. Овај специфични безбедносни профил у антихипертензивном деловању, с једне стране, омогућава умерено смањење дијастолног крвног притиска, а са друге врло ефикасно смањење систолног крвног притиска (по чему се пореди с антагонистима калцијума) [6]. Наведено антихипертензивно дејство објашњава велику ефикасност у смањењу крвног притиска које је утврђено у нашој студији.

За разлику од небиволола, бета-1 селективни бета-блокери друге генерације (атенолол, бисопролол) не показују повећање артеријске растегљивости на нивоу микроциркулације [7], не смањују системску васкуларну резистенцију, не повећавају контрактилност срца и не побољшавају дијастолну функцију срца [8, 9]. Међутим, данас се сматра да један од кључних доказа супериорне ефикасности бета-блокера треће генерације у погледу антихипертензивног ефекта лежи у чињеници да само они, за разлику од бета-блокера друге генерације, смањују централни крвни притисак [10]. За разлику од периферног крвног притиска, мереног сфигмоманометром, индиректном методом, сматра се да је централни крвни притисак, мерен директно манометром на нивоу аорте, што ближе срцу, најбољи показатељ антихипертензивног деловања неког лека.

Супериорност примене антагонисте калцијума у односу на атенолол, постигнута у студији ASCOT [11], објашњава се управо надмоћнијим деловањем антагонисте калцијума на централни крвни притисак у односу на ефекат атенолола. Метаанализа Линдхолма (Lindholm) и сарадника [12], која је показала да примена бета-блокера (у више од 90% анализираних студија примењен је атенолол) код особа са АХ у мањој мери смањује настанак цереброваскуларних обољења и шећерне болести, била је заједно са студијом ASCOT полазна основа да Британско удружење за лечење артеријске хипертензије не препоручи бета-блокер као монотерапију за АХ. У новим препорукама се, међутим, тврди да ефекат примене бета-блокера треће генерације (небиволола и карведилола) није ни разматран.

У ранијим студијама је показано да је делотворност небиволола у смањењу крвног притиска у најмањој мери једнака ефикасности еналаприла, лизиноприла, лосартана или нифедипина, а боља од ефикасности атенолола. У једној од ових студија небиволол (примењен у дози од 5 mg дневно) у односу на атенолол (дат у дози од 100 mg дневно) нешто је више смањио систолни (-18,8% према -15,5%) и дијастолни крвни притисак (-11,5% према -6,6%) након две недеље лечења болесника, те у мањој мери успорио срчану фреквенцију (-7,3% према -15,4%) [8]. Такође, небиволол (5 mg дневно) у односу на еналаприл (10 mg дневно) у нешто је већој мери смањио крвни притисак након три месеца (70% према 55%), односно шест месеци лечења болесника (75% према 64%) [13]. Код болесника с есенцијалном АХ небиволол (5 mg дневно) је био нешто делотворнији и у односу на лизиноприл (40 mg дневно), будући да се после 12 недеља лечења крвни притисак нормализовао (дијастолни ≤ 90 mm Hg) код 66% болесника (према 63%). Доза од 5 mg дневно небиволола показала се ефикаснијом и од лосартана (50 mg дневно) у погледу смањења дијастолног крвног притиска (-13,0% према -10,4%; $p < 0,01$) након 12 недеља лечења болесника. Примена небиволола (5 mg дневно) код болесника с есенцијалном АХ се после 12 недеља лечења показала нешто ефикаснијом и од примене нифедипин ретарда (40 mg дневно) (70% према 67%) [14].

Бета-адренергички блокатори дуго су били контраиндиковани код особа оболелих од шећерне болести, пре свега због наводно лошег утицаја на инсулинску резистенцију. Бројни радови с различитим бета-блокери (атенолол, бисопролол, небиволол) указали су на то да је метаболички профил ових лекова потпуно неутралан, чак и током лечења болесника са дијабетесом, код којих примена бета-блокера води смањењу кардиоваскуларних компликација, без повећања концентрације гликемије, холестерола и триглицерида у серуму [15]. У сличној студији постмаркетиншког праћења деловања лека, где је небиволол такође примењен током шест недеља, али на укупно 6.376 болесника са АХ, гликемија је смањена за 16% (у нашој студији за 6,3%), ниво укупног холестерола се смањио за 8% (у нашој студији за 8,8%), а триглицерида за 13% (у нашој студији за 12,5%) [16]. За разлику од пропранолола, метопро-

лол и бета-блокери друге и треће генерације не смањују бубрежни проток код болесника са АХ [17].

Веома мали број изостајања из студије (1,6%), одлична толерабилност процењена и од стране лекара (86,2%) и од самих испитаника (98,8%) у нашој студији могу се објаснити малим бројем, и то благих, нежељених ефеката, повољним тзв. *trough-to-peak* односом, који је био 0,90 (да би се лек применио једном дневно, овај однос треба да буде већи од 0,50) и великом сигурношћу лека код коморбидитета (шећерна болест, инсуфицијенција бубрега, хиперлипотеинемична, хронична опструктивна болест плућа), без обзира на пол и старост испитаника [18]. На побољшање квалитета живота болесника који се лече небивололом у значајној мери утичу и: повећање толеранције на напор, посебно дуготрајног и интензивног напора, престанак осећаја малаксалости и замора, који су типични код примене других бета-блокера (оба ефекта се објашњавају јединственим утицајем на повећање нивоа СО), и недостатак појаве хладних прстију и еректилне дисфункције (због повољног ефекта на микроциркулацију) [19]. Додатни квалитет примене лека омогућавају способност небиволола да побољша притисак пуњења леве коморе и повећа резерве протока крви у коронарним артеријама [20] и ефикасност у ин-

суфицијенцији срца (код старих људи, где већину болесника са инсуфицијенцијом срца чине они са дијастолним облицима попуштања срца, који у основи најчешће имају АХ као узрочни фактор) [18].

ЗАКЉУЧАК

Примена небиволола код особа са благом или умереном АХ значајно смањује систолни и дијастолни крвни притисак ових болесника, уз одличну подношљивост лека, независно од њиховог пола. Небиволол се, захваљујући великој кардиоселективности и неутралном метаболичком дејству, може препоручити за примену код болесника са благом и умереном АХ без обзира на евентуалне придружене болести, као што су шећерна болест, обољења бубрега, хиперлипотеинемична и хронична опструктивна болест плућа.

НАПОМЕНА

Ово истраживање је постмаркетиншка студија примене лека небиволола, коју је спонзорисала компанија *Berlin-Chemie Menarini Group*.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003; 21(6):1011-53.
2. Cockcroft JR, Chowieniczky PJ, Brett SE, Chen CP, Dupont AG, Van Nueten L, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an l-arginine/NO dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Therap*. 1995; 274:1067-71.
3. Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions. A critical review. *JAMA*. 1975; 234:1236-41.
4. Kamp O, Sieswerda GT, Visser CA. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. *Am J Cardiol*. 2003; 92:344-8.
5. Münzel T, Gori T. Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54:1491-9.
6. Mazza A, Gil-Extremera B, Maldonado A, Toutouzas T, Pessina AC. Nebivolol vs amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly. *Blood Press*. 2002; 11:182-8.
7. Arosio E, De Marchi S, Prior M, Zannoni M, Lechi A. Effects of nebivolol and atenolol on small arteries and microcirculatory endothelium-dependent dilation in hypertensive patients undergoing isometric stress. *J Hypertens*. 2002; 20:1793-7.
8. Nodari S, Metra M, Dei Cas L. Beta-blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol. *Eur J Heart Fail*. 2003; 5:621-7.
9. Steinmann E, Pfisterer M, Burkart F. Acute hemodynamic effects of bisoprolol, a new beta-1 selective adrenoceptor blocking agent, in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986; 8:1044-50.
10. Kelly R, Daley J, Avolio A, O'Rourke M. Arterial dilation and reduced wave reflection. Benefit of delivallol in hypertension. *Hypertension*. 1989; 14:14-21.
11. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required, versus atenolol adding bendroflumethazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2005; 366:895-906.
12. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005; 366:1544-53.
13. Van Neuten L, Schelling A, Vertommen C, Dupont AG, Robertson JL. Nebivolol vs enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind randomized trial. *J Hum Hypertens*. 1997; 11:813-9.
14. Van Nueten L, Lacourciere Y, Vyssoulis G, Korlipara K, Macadet DM, Dupont AG, et al. Nebivolol versus nifedipine in the treatment of essential hypertension: a double blind, randomized, comparative trial. *Am J Ther*. 1998; 5:237-43.
15. Fogari R, Zoppi A, Lazzari P, Mugellini A, Lusardi P, Preti P, et al. Comparative effects of nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes. *J Hum Hypertens*. 1997; 11:753-7.
16. Von Fallois J, Faulhaber HD. Nebivolol, a third generation beta blocker: the modern treatment of hypertension. Results of a multicentric observational study. *Fortschr Med Orig*. 2000; 118(Suppl 2):77-82.
17. Leemon M, Vereerstraeten P, Uytendhoeve M, Degaute JP. Systemic and renal hemodynamic responses to carvedilol and metoprolol in hypertensive renal transplant patients. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993; 22:706-10.
18. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Barbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005; 26:215-25.
19. Boydak B, Nalbantgil S, Fici F, Nalbantgil I, Zoghi M, Ozerkan F, et al. A randomised comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlorthalidone on the sexual function of hypertensive men. *Clin Drug Invest*. 2005; 25:409-16.
20. Galderisi M, D'Errico A, Sidiropoulos M, Innelli P, de Divitiis O, de Simone G. Nebivolol induces parallel improvement of left ventricular filling pressure and coronary flow reserve in uncomplicated arterial hypertension. *J Hypertens*. 2009; 27:2108-15.

Prospective Follow-up of Nebivolol in the Treatment of Arterial Hypertension

Nebojša Despotović^{1,2}, Danica Matić-Cvetković^{1,3}, Branislava Ivanović^{1,3}

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

²Clinical Hospital Center "Zvezdara", Belgrade, Serbia;

³Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Nebivolol, a third-generation beta-blocker (BB) shows a highly selective beta-blockade and specific vasodilating effects due to getting free nitro-oxide from the dysfunctional endothelium.

Objective The aim of the study was to investigate the antihypertensive effect of nebivolol in patients with arterial hypertension (AH) of both sexes.

Methods Systolic and diastolic blood pressure (BP), heart rate and serum glycemia, creatinin, cholesterol and trygliceride were measured after a 6-week treatment with a single 5 mg dose of nebivolol once daily so as to assess its efficacy and metabolic effects, as well as its tolerance by using a questionnaire answered by physicians and patients.

Results Out of 520 patients with mild or moderate AH, 430 (82.7%) were treated with nebivolol as monotherapy. After a 6-week treatment with nebivolol, with very good tolerability and neutral metabolic effects, systolic BP was significantly decreased (in male from initial 165 ± 19 to 129 ± 12 mm Hg, and female from initial 169 ± 22 to 132 ± 15 mm Hg at the end of the study; average decrease 22.3%, $p < 0.001$) and as well as diastolic BP (male from initial 103 ± 12 to 79 ± 6 mm Hg and female from initial 100 ± 9 to 82 ± 7 mm Hg, average decrease 22.6%; $p < 0.001$).

Conclusion After a 6-week treatment nebivolol significantly decreased systolic and diastolic BP in patients with mild and moderate AH, independently of the sex.

Keywords: arterial hypertension; beta-blocker; nitro-oxide

Примљен • Received: 08/12/2010

Прихваћен • Accepted: 28/03/2012

Физиолошка адаптација морфолошких и кардиоваскуларних параметара на физичку активност врхунских спортиста

Марина Ђелић¹, Славица Шарановић², Јован Златковић², Владимир Илић³, Драган Радовановић⁴, Дејан Нешић¹, Марија Џодан¹, Сања Мазих¹

¹Институт за медицинску физиологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Републички завод за спорт, Београд, Србија;

³Факултет спорта и физичког васпитања, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

⁴Олимпијски комитет Србије, Катедра за хирургију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Специфичне морфолошке и функционалне особине спортиста имају значајну улогу у одређивању резултата појединаца, а могу се користити у процени спортског потенцијала.

Циљ рада Циљ овог рада био је да се упореде специфичне морфолошке одлике и кардиоваскуларни параметри физички активних особа са физички неактивним испитаницима.

Методе рада Истраживање је изведено у групи 25 врхунских спортиста – ватерполиста (узраста $17,30 \pm 0,83$ године) и 21 испитаника који се не баве редовно физичком активношћу (узраста $18,52 \pm 1,52$ године). Испитаницима су измерене телесна маса и телесна висина, а потом израчунат индекс телесне масе. За одређивање процента телесне масти коришћена је метода биоелектричне импеданције. Кардиоваскуларни параметри посматрани су у стању мировања (срчана фреквенција при мировању, систолни и дијастолни крвни притисак), током ергоспирометријског тестирања (максимална потрошња кисеоника, максимална срчана фреквенција) и током периода опоравка (срчана фреквенција у првом и трећем минути опоравка).

Резултати Вредности телесне масе, телесне висине и индекса телесне масе биле су значајно веће код спортиста у односу на физички неактивне испитанике ($p < 0,01$), док је проценат телесне масти био мањи, али та разлика није била статистички значајна. Срчане фреквенције у стању мировања и у првом и трећем минути опоравка код спортиста биле су значајно мање ($p < 0,05$) у односу на контролну групу испитаника, док су значајно веће биле максимална потрошња кисеоника ($p < 0,01$) и максимална срчана фреквенција ($p < 0,05$).

Закључак Резултати истраживања показују да код физички активних особа редовна интензивна физичка активност доводи до адаптационих промена, како морфолошких, тако и кардиоваскуларних параметара.

Кључне речи: телесна композиција; срчана фреквенција; $\dot{V}O_{2max}$; спортисти

УВОД

Спорт је, према дефиницији, свако организовано бављење физичком активношћу које је оријентисано ка резултату и регулисано правилима. Током времена, под утицајем интензивне и континуиране физичке активности, долази до значајних промена морфолошких одлика спортиста [1, 2, 3]. Скоро све студије о телесној композицији указују на то да спортисти имају мањи проценат масти у структури тела у поређењу с неактивним појединцима, а најниже вредности су код оних који се баве спортовима издржљивости (тријатлон, маратон, скијашко трчање, бициклизам) [3, 4, 5]. Међутим, опсежна анализа морфолошких параметара ватерполиста обављена на Светском првенству 1991. године показује да је проценат масти код ватерполиста мањи у односу на општу популацију, али и даље висок за врхунске спортисте [6]. Дакле, ватерполисти су јединствена група спортиста која се од-

ликује специфичном телесном композицијом која настаје као одбрамбени механизам на услове средине у којој се физичка активност одвија (вода).

Познато је да одговор кардиоваскуларног система на физичку активност зависи од врсте, интензитета и трајања саме физичке активности (спорта) [7]. Ватерполо је високозахтеван тимски спорт, првобитно настао као „рагби у води”, а представља комбинацију пливања, борилачких вештина и бацања лопте [1]. Према критеријуму доминације енергетских извора за мишићну контракцију, ватерполо припада мешовитим – аеробно-анаеробним спортовима. Многобројне студије су показале да је 30% енергије из анаеробно-алактатних енергетских процеса, 40% из анаеробно-лактатних енергетских процеса, док 30% потиче из аеробних енергетских процеса [7, 8, 9]. Такође, познато је да дуготрајна и интензивна физичка активност доводи до хемодинамских, морфолошких и електрофизиолошких промена у

Correspondence to:

Marina ĐELIĆ
Institut za medicinsku fiziologiju
Medicinski fakultet
Višegradska 26/II, 11000 Beograd
Srbija
mdjelic011@gmail.com

миокарду које су различите за различите типове физичког оптерећења [7, 9]. Бројне варијабле се могу узети у обзир када се процењује адаптација кардиоваскуларног система, али већина истраживача се опредељује за максималну потрошњу кисеоника (VO_{2max}), као најсвеобухватнији лабораторијски параметар кардиореспираторне издржљивости. Претходне студије о ватерполистима показале су да су вредности VO_{2max} у распону од 58 до 61 ml/kg/min [1, 10, 11].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се утврде морфолошки и кардиоваскуларни параметри врхунских спортиста и упореде с параметрима физички неактивних испитаника.

МЕТОДЕ РАДА

Испитаници

У истраживању је учествовало 25 ватерполиста (узраста $17,30 \pm 0,83$ године), који су чинили групу физички активних испитаника, и 21 испитаник који се не бави редовно физичком активношћу (узраста $18,52 \pm 1,52$ године), који су чинили групу физички неактивних испитаника (контролна група). Сви ватерполисти су се најмање пет година активно, такмичарски, бавили спортом; тачније, најмање пет година су регистровани у неком ватерполо клубу и тренирали су најмање десет сати недељно (највише 15 сати). Контролну групу чинили су студенти (мушког пола) прве године Медицинског факултета који се нису бавили организовано и континуирано спортом, односно који се нису бавили физичком активношћу више од десет сати недељно. Пре приступања истраживању испитаници су упознати с поступком и циљевима истраживања, те својим потписом дали пристанак за тестирање.

Антропометријски параметри

За мерење телесне масе (ТМ) коришћена је медицинска децимална вага с тачношћу од 0,1 kg. За мерење телесне висине (ТВ) коришћен је антропометар (Seca, 214) с тачношћу од 0,1 cm. На основу измерених вредности ТМ и ТВ израчунат је индекс телесне масе (BMI) испитаника. Проценат телесних масти (%BF) директно је читаван на ваги типа биоимпеданце (Tanita, BC 418).

Ергоспирометријско испитивање

За ергоспирометријско испитивање коришћен је вишестепени, континуирани тест оптерећења на покретној траци (типа *vitae maxima*). Као ергометар коришћена је покретна трака за трчање (Cosmed Treadmill T200). Тест се састојао од три фазе. Прва је била фаза миро-

вања, која је трајала три минуте, током које су испитаници били у стојећем положају. Тест-фаза отпочињала је брзином покретања траке од 4 km/h, која се сваког наредног минута повећавала за још 1 km/h. Фаза опоравка трајала је три минуте. Тестирање је прекидано када су постигнута барем два критеријума за завршетак теста: достизање максималне срчане фреквенције, достизање платоа у потрошњи кисеоника, вредности RER веће од 1,1, или због субјективних разлога, када је испитаник тражио да се испитивање прекине. Као максимална срчана фреквенција узета је вредност од 220 умањена за године узраста испитаника.

Срчана фреквенција је одређивана на основу електрокардиограма (ЕКГ): у стању мировања (при стајању), током физичког оптерећења, те током периода опоравка.

Статистичка анализа

Добијени подаци су обрађени методама дескриптивне статистике: аритметичком средином ($\bar{X}$), стандардном девијацијом (SD), најмањом вредношћу (Min) и највећом вредношћу (Max). За поређење средњих вредности обележја посматрања коришћен је Студентов *t*-тест за два независна узорка. Статистички значајном разликом сматрала се она на нивоу $p < 0,05$, а високо статистички значајном она на нивоу $p < 0,01$.

РЕЗУЛТАТИ

Вредности телесне масе и телесне висине су се статистички значајно разликовале ($p < 0,01$) код посматраних група испитаника, а биле су значајно веће код спортиста. BMI у групи ватерполиста био је статистички значајно већи ($p < 0,01$) у односу на групу физички неактивних особа, док се проценат масти није статистички разликовао између две групе испитаника ($p > 0,05$) (Табела 1).

Вредности систолног и дијастолног притиска у стању мировања биле су веће код физички неактивних испитаника у односу на физички активне, али та разлика није била статистички значајна ($p > 0,05$). Вредности срчане фреквенције у стању мировања, као и у првом и трећем минуту опоравка, биле су статистички значајно веће у групи физички неактивних испитаника у односу на спортисте ($p < 0,05$). Максимална потрошња кисеоника и максимална срчана фреквенција у групи физички активних испитаника биле су статистички значајно веће ($p < 0,01$; $p < 0,05$) у односу на физички неактивне (Табела 2).

ДИСКУСИЈА

Модерни ватерполо одликује се брзом и атрактивном игром и честим контактима између играча у базену, што од спортиста захтева специфичне морфолошке

Табела 1. Вредности антропометријских параметара физички активних и неактивних испитаника
Table 1. Anthropometrical characteristics of physically active and inactive individuals

Параметар Parameter	Физички активни испитаници Physically active individuals			Физички неактивни испитаници Physically inactive individuals			p
	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max	
Телесна маса (kg) Body mass (kg)	86.46 $\pm$ 7.72	75.60	100.80	77.97 $\pm$ 9.84	73.00	91.00	<0.01
Телесна висина (cm) Body height (cm)	187.42 $\pm$ 5.91	173.00	200.00	183.37 $\pm$ 8.97	177.00	197.00	<0.01
Индекс телесне масе (kg/m ²) Body mass index (kg/m ²)	26.46 $\pm$ 1.79	21.50	27.80	23.15 $\pm$ 2.11	19.52	25.98	<0.01
Телесна маст (%) Body fat (%)	12.58 $\pm$ 4.37	8.20	20.80	14.56 $\pm$ 4.96	12.50	19.50	>0.05

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

Табела 2. Вредности кардиоваскуларних параметара физички активних и неактивних испитаника
Table 2. Cardiovascular characteristics of physically active and inactive individuals

Параметар Parameter	Физички активни испитаници Physically active individuals			Физички неактивни испитаници Physically inactive individuals			p
	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max	
Систолни крвни притисак Systolic blood pressure	117.56 $\pm$ 5.92	105.00	125.00	122.5 $\pm$ 10.5	110.00	135.00	>0.05
Дијастолни крвни притисак Diastolic blood pressure	76.12 $\pm$ 5.90	60.00	85.00	80.6 $\pm$ 4.6	65.00	90.00	>0.05
Срчана фреквенција у мировања Resting heart rate	78.67 $\pm$ 9.31	62.00	88.00	82.91 $\pm$ 10.52	72.00	90.00	<0.05
Максимална срчана фреквенција Heart rate maximal	193.04 $\pm$ 7.93	181.00	211.00	186.57 $\pm$ 11.41	159.00	201.00	<0.05
Срчана фреквенција у првом минуту опоравка Heart rate in the first minute of recovery	149.36 $\pm$ 16.42	104.00	174.00	163.13 $\pm$ 11.96	110.00	182.00	<0.05
Срчана фреквенција у трећем минуту опоравка Heart rate in the third minute of recovery	104.00 $\pm$ 21.64	82.00	105.00	117.39 $\pm$ 14.87	96.00	114.00	<0.05
Максимална потрошња кисеоника (ml/kg/min) Maximal oxygen consumption (ml/kg/min)	58.32 $\pm$ 6.41	43.52	68.00	48.25 $\pm$ 5.39	36.84	49.45	<0.01

особине [12, 13]. У овој студији вредности испитиваних морфолошких параметара – телесне масе (ТМ), телесне висине (ТВ) и *BMI* – биле су статистички значајно веће код физички активних испитаника у односу на физички неактивне. Налази у вези са ТМ и ТВ ватерполиста у складу су с резултатима велике студије Маце (*Mazza*) и сарадника [6], који су истраживали телесну конституцију ватерполиста на Светком првенству 1991. године и добили следеће резултате: ТВ 186,5 $\pm$ 6,5 cm, ТМ 86,1 $\pm$ 8,6 kg. Ова студија потврдила је да ТВ и ТМ имају важну улогу за време игре и омогућују ватерполистима предност током међусобног директног контакта. Занимљиво је поменути да је телесна конституција ватерполиста слична конституцији спортиста у такмичарском пливању, што се може објаснити честим и дуготрајним сесијама пливања током утакмице или на тренингу [14]. Дакле, антропометријске особине ватерполиста од изузетног су значаја за постизање врхунских резултата у спорту. С друге стране, према резултатима већине студија, *BMI*, најчешће коришћени параметар (који узима у обзир и ТМ и ТВ, а користи се за процену гојазности опште популације), ову групу спортиста смешта у прекомерно ухрањене особе [15, 16]. И налази наше студије у погледу вредности *BMI* (26,46 $\pm$ 1,79 kg/m²) потврђују да су ватерполисти, према овом индексу, гојазни. Међутим, раније студије на физички активним испитаницима указале су на то да је проценат масти специфичнији параме-

тар од *BMI*, односно једини према којем се може процењивати ухрањеност спортиста, те да његове вредности ипак смештају ову групу спортиста у нормално ухрањену популацију [4, 16]. То је стога што физички активни испитаници имају већи проценат мишића у телу, који имају већу специфичну тежину у односу на масно ткиво, тако да особе које имају већи проценат мишића у структури тела имају и већу телесну масу. У нашој студији проценат масти спортиста био је мањи у односу на групу физички неактивних испитаника, али ова разлика није била статистички значајна. С друге стране, наши резултати у погледу процента масти ватерполиста у складу су с подацима из литературе. Пожељно је да проценат масти врхунских спортиста буде мањи од 11% [12, 17]. Мали број доступних истраживања показује да је проценат масти већи код атлета које се баве воденим него тзв. копненим спортовима [3, 15]. Наиме, терморегулација је озбиљан проблем у воденим спортовима, а већи проценат поткожног масног ткива има улогу у термоизолацији [18]. Такође, већи проценат масти има за последицу мању густину тела, што је предност спортиста који се баве воденим спортовима (утиче на пловност) [15, 18].

У нашој студији посматране су и промене кардиоваскуларних параметара током стања мировања (срчана фреквенција при мировању, систолни и дијастолни крвни притисак), за време ергоспирометријског испитивања (*VO_{2max}*, максимална срчана фреквенција) и

током периода опоравка (срчана фреквенција у првом и трећем минути опоравка). Између испитиваних група није уочена значајна разлика у вредности крвног притиска у стању мировања. Овакав налаз се и очекивао, а непостојање разлике се објашњава чињеницом да су студијом обухваћени здрави испитаници (и спортисти и неспортисти). Срчана фреквенција у стању мировања и током опоравка код физички активних испитаника биле су статистички значајно мање у односу на контролну групу. Способност организма да обавља физичку активност високог интензитета заснована је на функционисању и сарадњи низа органских система у којима кардиоваскуларни систем има главну улогу [7]. Прилагођавање кардиоваскуларног система редовном тренингу, у виду повећања његове ефикасности, огледа се у повећању ударног волумена и последичном смањењу срчане фреквенције током стања мировања, при физичком напору и за време опоравка, чиме се тумаче утврђене значајно ниже вредности срчане фреквенције физички активних испитаника [19, 20]. Према подацима из литературе, у популацији ватерполиста синусна брадикардија се бележи у око 70% случајева [21]. Она настаје као последица појачаног тонуса вагуса и његове доминације над симпатикусом [22]. Наизглед висока срчана фреквенција у стању мировања за ватерполисте у овој студији може се објаснити чињеницом да је вредност овог параметра измерена док је испитаник био у стојећем положају, и да су ове вредности увек веће и за до 10 откуцаја у односу на вредности измерене док испитаник лежи. Такође, у овој групи налази се велики број младих испитаника који нису навикли на лабораторијске услове тестирања, те је зато њихова срчана фреквенција у стојећем положају током мировања била већа од уобичајене јутарње. Вредности срчане фреквенције током периода опоравка испитаника наше студије (срчана фреквенција се у првом минути опоравка смањила за 23% код физички активних, а за 12% код физички неактивних испитаника у односу на максималну срчану фреквенцију) у складу су с налазима других студија, које такође показују да се вредности овог параметра смањују брже након интензивне физичке активности код спортиста у поређењу са неспортистима [23, 24]. Сматра се да изражена активност вагуса и депримирана симпатичка активност у стању опоравка одликују врхунске спортисте, као још један од начина адаптације кардиоваскуларног система на интензивну физичку активност [23].

Ватерполо је физиолошки врло захтеван спорт, јер се састоји од смењивања веома интензивне активности, која траје краће од 15 секунди, након које следе периоди активности слабијег интензитета, који трају краће од 20 секунди, што овај спорт категорише као ме-

шовит [1]. Познато је да тренинг снаге, који се користи за развој анаеробије, повећава средњи артеријски притисак и оптерећује срце притиском, што доводи до повећања дебљине срчаног зида и није праћено повећањем пречника срчаних шупљина [25, 26]. С друге стране, код тренинга издржљивости, који се користи за развој аеробије, најупадљивији налаз је повећање волумена срца на рачун повећања срчаних шупљина. Улога ових промена јесте у томе да се активним мишићима допреми довољна количина кисеоника при понављаним напорима великог интензитета [25]. Међутим, мало је података доступних у литератури о одликама адаптивних промена на срцу код ватерполиста.

Као функционални адаптивни параметар испитиван је VO_{2max} , чија је вредност у нашој студији била статистички значајно већа код спортиста. Просечна вредност VO_{2max} у групи физички активних испитаника била је $58,32 \pm 6,41 \text{ ml/kg/min}$, што су резултати који су у складу с подацима из литературе [9, 10]. Ако се оцена измереног нивоа аеробне способности изврши према стандардима Шварца (*Shvartz*) и Рајнболда (*Reinbold*) [27], наши спортисти се налазе у категорији веома добре аеробне способности. Вредности максималне потрошње кисеоника на покретној траци су високе чак и у поређењу са стандардима који важе за мушкарце истог узраста [27, 28].

ЗАКЉУЧАК

Резултати истраживања показују да је вишегодишњи специфични тренажни процес довео до физиолошких промена морфолошких и кардиоваскуларних параметара физички активних испитаника (ватерполиста) у поређењу с физички неактивним особама. Те промене постоје како у стању мировања, тако и током и након максималног теста оптерећења, а израз су адаптације на дугогодишњи тренажни процес. Вредности морфолошких параметара (телесна маса, телесна висина и *BMI*) код ватерполиста су значајно веће у односу на физички неактивне испитанике, док се проценат телесних масти и вредности крвног притиска не разликују међу испитиваним групама. Ватерполисти имају бољу функционалну способност (резерву) кардиоваскуларног система, изражено кроз статистички значајно ниже вредности срчане фреквенције у стању мировања, у првом и трећем минути опоравка, као и више вредности максималне срчане фреквенције и максималне потрошње кисеоника. Ова функционална испитивања дају корисне податке о здрављу играча, а могу послужити и у процени квалитета тренажног процеса ових спортиста.

ЛИТЕРАТУРА

- Melchiorri G, Padua E, Sardella F, Manzi V, Tancredi V, Bonifazi M. Physiological profile of water polo players in different competitive levels. *J Sports Med Phys Fitness*. 2010; 50(1):19-24.
- Melchiorri G, Castagna C, Sorge R, Bonifazi M. Game activity and blood lactate in men's elite water-polo players. *J Strength Cond Res*. 2010; 24(10):2647-51.
- Heyward VH, Stolarczyk LM. *Applied Body Composition Assessment*. Champaign, IL: Human Kinetics; 1996.

4. Mazic S, Djelic M, Suzic J, Suzic S, Dekleva M, Radovanovic D, et al. Overweight in trained subjects – are we looking at wrong numbers? (Body mass index compared with body fat percentage in estimating overweight in athletes.). *Gen Physiol Biophys*. 2009; 28 Spec No:200-4.
5. Drinkwater DT, Mazza JC. Body composition. In: Carter JEL, Ackland TR, editors. *Kinanthropometry in Aquatic Sports: A Study of World-Class Athletes*. Champaign, IL: Human Kinetics; 1994. p.102-37.
6. Mazza JC, Ackland TR, Bach TM. Absolute body size. In: Carter JEL, Ackland TR, editors. *Kinanthropometry in Aquatic Sports: A Study of World-Class Athletes*. Champaign, IL: Human Kinetics; 1994. p.15-54.
7. Dawson EA, Whyte GP, Black MA, Jones H, Hopkins N, Oxborough D, et al. Changes in vascular and cardiac function after prolonged strenuous exercise in humans. *J Appl Physiol*. 2008; 105(5):1562-8.
8. Platanou T. On-water and dryland vertical jump in water polo players. *J Sports Med Phys Fitness*. 2005; 45(1):26-31.
9. Popović D, Mazić S, Nešić D, Velkovski S, Stojiljković S, Mijić N, et al. Sindrom sportskog srca. *Srp Arh Celok Lek*. 2007; 135(3-4):222-9.
10. Smith HK. Applied physiology of water polo. *Sports Med*. 1998; 26:317-34.
11. Tsekouras YE, Kavouras SA, Campagna A, Kotsis YP, Syntosi SS, Papazoglou K, et al. The anthropometrical and physiological characteristics of elite water polo players. *Eur J Appl Physiol*. 2005; 95(1):35-41.
12. Andreoli A, Melchiorri G, Brozzi M, Di Marco A, Volpe SL, Garofano P, et al. Effect of different sports on body cell mass in highly trained athletes. *Acta Diabetol*. 2003; 40(Suppl 1):S122-5.
13. Lupo C, Tessitore A, Minganti C, Capranica L. Notational analysis of elite and sub-elite water polo matches. *J Strength Cond Res*. 2010; 24(1):223-9.
14. Kjendlie PL, Ingjer F, Stallman RK, Stray-Gundersen J. Factors affecting swimming economy in children and adults. *Eur J Appl Physiol*. 2004; 93:65-74.
15. Lozovina M, Durović N, Katić R. Position specific morphological characteristics of elite water polo players. *Col Antropol*. 2009; 33(3):781-9.
16. Kavouras SA, Magkos F, Yannakoulia M, Perraki M, Karipidou M, Sidossis LS. Water polo is associated with an apparent redistribution of bone mass and density from the lower to the upper limbs. *Eur J Appl Physiol*. 2006; 97(3):316-21.
17. Nieman DC. *Fitness and Sports Medicine: A Health-Related Approach*. Palo Alto, CA: Bull Publishing; 1995.
18. Vila S, Ferragut F, Carmen AI, Francisco M, Abrales V, José A, et al. Relationship between anthropometric parameters and throwing velocity in water polo players. *Journal of Human Sport and Exercise*. 2009; 4(1):57-68.
19. Platisa MM, Mazic S, Nestorovic Z, Gal V. Complexity of heartbeat interval series in young healthy trained and untrained men. *Physiol Meas*. 2008; 29(4):439-50.
20. Bailey DM, Davies B. Decreased chronotropic drive as an adaptation to chronic exercise; possible mechanisms. *Int J Sports Med*. 1998; 20:219-21.
21. Serra-Grima R, Puig T, Doñate M, Gich I, Ramon J. Long-term follow-up of bradycardia in elite athletes. *Int J Sports Med*. 2008; 29(11):934-7.
22. Martinelli FS, Chacon-Mikahil MP, Martins LE, Lima-Filho EC, Golfetti R, Paschoal MA, et al. Heart rate variability in athletes and nonathletes at rest and during head-up tilt. *Braz J Med Biol Res*. 2005; 38(4):639-47.
23. Brown SJ, Brown JA. Resting and postexercise cardiac autonomic control in trained master athletes. *J Physiol Sci*. 2007; 57:23-9.
24. Borresen J, Lambert MI. Autonomic control of heart rate during and after exercise. *Sports Med*. 2008; 38:633-46.
25. Barbier J, Ville N, Kervio G, Walther G, Carré F. Sports-specific features of athlete's heart and their relation to echocardiographic parameters. *Herz*. 2006; 31(6):531-43.
26. D'Andrea A, Limongelli G, Caso P, Sarubbi B, Della Pietra A, Brancaccio P, et al. Association between left ventricular structure and cardiac performance during effort in two morphological forms of athlete's heart. *Int J Cardiol*. 2002; 86(2-3):177-84.
27. Shvartz E, Reibold RC. Aerobic fitness norms for males and females aged 6 to 75 years: a review. *Aviat Space Environ Med*. 1990; 61:3-11.
28. González-Haro C, González-de-Suso JM, Padullés JM, Drobnic F, Escanero JF. Physiological adaptation during short distance triathlon swimming and cycling sectors simulation. *Physiol Behav*. 2005; 86(4):467-74.

Physiological Adaptation of Anthropometric and Cardiovascular Parameters on Physical Activity of Elite Athletes

Marina Djelić¹, Slavica Šaranović², Jovan Zlatković², Vladimir Ilić³, Dragan Radovanović⁴, Dejan Nešić¹, Marija Džodan¹, Sanja Mazić¹

¹Institute of Medical Physiology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²The Republic Institute for Sports, Belgrade, Serbia;

³Faculty of Sport and Physical Education, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

⁴Olympic Committee of Serbia, Department of Surgery, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Specific morphological and functional characteristics of athletes have a significant role in determining athletes' sports results and can be also used to assess the athlete's individual potential.

Objective The aim of the study was to compare anthropometric characteristics and cardiovascular parameters in trained subjects to those of untrained subjects.

Methods A total number of 25 trained (17.30±0.83 years) and 21 (18.52±1.52 years) untrained male subjects participated in this study. Body weight and height were measured and these values were used to compute body mass index (BMI). The bioelectrical impedance analysis (BIA) method was used to estimate body fat percentage (%BF). Cardiovascular parameters were monitored in rest (rest heart rate, systolic and diastolic blood pressure) during ergospirometric testing (maximal oxygen consumption,

maximal heart rate) and in recovery (heart rate in the first and third minute of recovery).

Results Body mass, height and BMI ($p<0.01$) were significantly higher, although BF% was lower in trained group when compared to untrained, but the difference was not statistically significant. Heart rate in rest and recovery were significantly lower ($p<0.05$) in trained group when compared to untrained, although maximal oxygen consumption and maximal heart rate were significantly higher in trained group ($p<0.01$, $p<0.05$, respectively).

Conclusion Our results show that in trained subjects, water polo players, regular intense physical activity lead to adaptive changes of anthropometric parameters and adaptive changes on the cardiovascular system.

Keywords: anthropometry; heart rate; VO_2max ; athletes

Испитивање повезаности параметара гасних анализа артеријске и венске крви код болесника с акутним погоршањем хроничне опструктивне болести плућа

Милош Нововић¹, Весна Топић²

¹Општа болница, Пријепоље, Србија;

²Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Гасне анализе артеријске крви су важан део у дијагностиковању и праћењу метаболичког и оксигенационог стања болесника с акутним погоршањем хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП). Пункција артерије може имати бројне нежељене последице, док је узорковање венске крви много једноставније и није толико инвазивно.

Циљ рада Овим истраживањем желели смо да утврдимо да ли постоји веза између вредности параметара гасних анализа [pH ; парцијалног притиска угљен-диоксида (PCO_2); парцијалног притиска кисеоника (PO_2); бикарбоната (HCO_3); засићености крви кисеоником (SO_2)] венске и артеријске крви код болесника с акутним погоршањем ХОБП, односно установимо да ли се наведени параметри гасних анализа венске крви могу користити као поуздани предиктори параметара артеријске крви у овом стању.

Методе рада Проспективном студијом обухваћено је 47 болесника са ХОБП који су се због погоршања основне болести јавили у пријемно-ургентну службу Опште болнице у Пријепољу. Сваког болеснику је на пријему узет узорак венске и артеријске крви за анализу.

Резултати Пирсонови (Pearson) коефицијенти корелације између одговарајућих вредности параметара артеријске и венске крви били су: за pH 0,828; PCO_2 0,877; PO_2 0,599; HCO_3 0,896; SO_2 0,312. Доказано је да постоји статистички значајна корелација између вредности параметара артеријских и венских гасних анализа за pH , PCO_2 и HCO_3 ($p < 0,001$).

Закључак Када не може да се обезбеди артеријска крв за анализу, вредности венских параметара pH , PCO_2 и HCO_3 могу бити алтернатива њиховим артеријским еквивалентима у одређивању метаболичког стања болесника с акутним погоршањем ХОБП, док вредности PO_2 и SO_2 не могу да буду предиктори процене оксигенационог стања ових болесника.

Кључне речи: артеријске гасне анализе; венске гасне анализе; хронична опструктивна болест плућа (ХОБП)

УВОД

Гасне анализе артеријске крви су тзв. златни стандард у дијагностиковању и праћењу оксигенационог и ацидо-базног стања болесника [1, 2]. Пункција артерије носи ризик од компликација, као што су хематом, инфекција, артеријска тромбоза и емболизација, с последичним исхемијским оштећењем прстију. Сам поступак артеријске пункције може бити технички тежак за извођење и захтевати неколико покушаја. Такође, ово је болна процедура, нарочито када се врши пункција радијалне артерије [1, 3, 4]. Периферна венска крв може бити корисна алтернатива артеријској крви за посматрање промена ацидо-базне равнотеже и оксигенационог стања болесника. Такође, узорковање венске крви је лакше, поступак је мање болан, а узорак се може искористити и за друга лабораторијска испитивања. Узорковање венске крви смањује ризик од стварања артеријског хематома, дисекције и тромбозе [3, 4].

Последњих година многи истраживачи су покушали да нађу алтернативу артериј-

ској крви за гасне анализе. Рађене су студије које су поредиле вредности параметара гасних анализа артеријске и венске крви у метаболичким поремећајима, као што је метаболичка ацидоза (лактатна, стравациска); у респираторним поремећајима, као што су респираторне инсуфицијенције различитог узрока, показана је добра корелација ових параметара између артеријске, капиларне и венске крви. Сврха малог броја истраживања било је поређење ових параметара код особа с акутним погоршањем хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП) [3-6].

ЦИЉ РАДА

Циљ ове проспективне студије био је да се истражи веза између вредности артеријских и венских гасних анализа и покаже да ли параметри гасних анализа венске крви могу да буду одговарајућа замена за параметре гасних анализа артеријске крви у процени метаболичког и вентилационог стања болесника са ХОБП.

Correspondence to:

Miloš NOVOVIĆ
Mileševske partizanske čete 26
31300 Prijepolje
Srbija
milos.novic@yahoo.com

МЕТОДЕ РАДА

У истраживање је укључено 47 особа са ХОБП које су се због погоршања основне болести јавиле на Одељење за пријем и збрињавање ургентних стања Опште болнице у Пријеполу. У нашој болници референтне вредности за артеријске гасне анализе су следеће: pH 7,35-7,45; парцијални притисак угљен-диоксида (PCO_2) 35-45 mm Hg; парцијални притисак кисеоника (PO_2) 76-100 mm Hg; бикарбонати (HCO_3) 22-26 mEq/l; засићеност крви кисеоником (SO_2) 94-100%.

Акутно погоршање ХОБП дефинисано је клиничким знацима који упућују на погоршање стања болесника с хроничним плућним обољењима, а најчешће је изазвано вирусном, комбинованом вирусном и бактеријском инфекцијом, као и загађењем ваздуха. У великом броју случајева узрок акутног погоршања ХОБП остане неоткривен. Појава и комбинација три основна знака – повећање стварања спутума, погоршање садржаја спутума (постаје гнојан) и отежано дисање (диспнеја) – одређују тежину погоршања. Сваком испитанику је пре укључивања терапије узет узорак артеријске и венске крви за анализу уз његов претходни пристанак. Болесници су искључени из истраживања уколико су били хемодинамски нестабилни или су постојали други могући разлози за њихове респираторне симптоме (пнеумоторакс, емболија плућа, конгестивна инсуфицијенција срца итд.), те уколико су поред ХОБП имали метаболичке, ендокрине и друге поремећаје који могу да утичу на њихово метаболичко и оксигенационо стање.

Венска крв је узоркована преко брауниле постављене ради примене терапије. Најчешће су коришћене различите вене подлактице. Одмах након тога узоркована је и артеријска крв из радијалне артерије. Пре пункције радијалне артерије урађен је Аланов тест да би се проверило постоји ли колатерална циркулација *a. ulnaris*. Артеријска пункција рађена је шприцем и иглом (24-26 G) који су били обложени хепарином као антикоагулансом. Сви узорци су одмах послати у лабораторију и анализирани помоћу гасног анализатора (GEM Premier 3000).

Прикупљени подаци су обрађени у статистичком програму SPSS (верзија 16.0), а резултати анализирани

методама дескриптиве и аналитичке статистике. Снага везе између вредности параметара артеријских и венских гасних анализа процењивања је на основу Пирсоновог (Pearson) коефицијента корелације (r). Уколико је корелација перфектна ($r=-1$ или $p=1$), све тачке на дијаграму распршивања биће око дијагоналне линије. Процена вредности артеријских параметара у зависности од вредности гасних анализа венских параметара обављена је помоћу једначине линеарне регресије.

РЕЗУЛТАТИ

Међу испитаницима укљученим у истраживање била су 24 мушкарца и 23 жене. Просечна старост болесника била је $66,79 \pm 11,77$ година (опсег 41-90 година). Детаљни подаци о вредностима гасних анализа артеријске и венске крви дати су у табели 1. Средње разлике (и 95-процентни интервал поверења) између артеријских и венских вредности наведених параметара биле су: pH 0,03 (0,02-0,05); PCO_2 10 mm Hg (8,14-11,86 mm Hg); HCO_3 0,96 mEq/l (0,45-1,48 mEq/l); PO_2 44,04 mm Hg (38,90-49,18 mm Hg); SO_2 40,62% (34,34-46,89%).

Пирсонови коефицијенти корелације између вредности параметара артеријске и венске крви за pH , PCO_2 и HCO_3 били су 0,828, 0,877 и 0,896. Вредности ова три параметра су биле у статистички високо значајној корелацији ($p<0,001$) код болесника с акутним погоршањем ХОБП (Графикони 1, 2 и 3). С друге стране, установљена је слаба корелација између артеријског и венског PO_2 ($r=0,559$) и артеријске и венске SO_2 ($r=0,312$) (Графикони 4 и 5). За процену вредности параметара артеријских гасних анализа на основу вредности параметара гасних анализа венске крви коришћене су једначине линеарне регресије. Ове једначине су за pH , PCO_2 и HCO_3 редом биле:

- артеријски $pH = 0,229 + 0,974 \times (\text{венски } pH)$ ($r^2=0,686$);
- артеријски $PCO_2 = -2,130 + 0,832 \times (\text{венски } PCO_2)$ ($r^2=0,770$); и
- артеријски $HCO_3 = 1,654 + 0,887 \times (\text{венски } HCO_3)$ ($r^2=0,803$).

ДИСКУСИЈА

Гасне анализе артеријске крви су стандардна метода за клиничку процену болесника с акутним погоршањем ХОБП у пријемно-ургентним одељењима. Техничке тешкоће и компликације артеријске пункције натерале су многе лекаре да пронађу алтернативни начин процене [1, 2, 4, 7, 8].

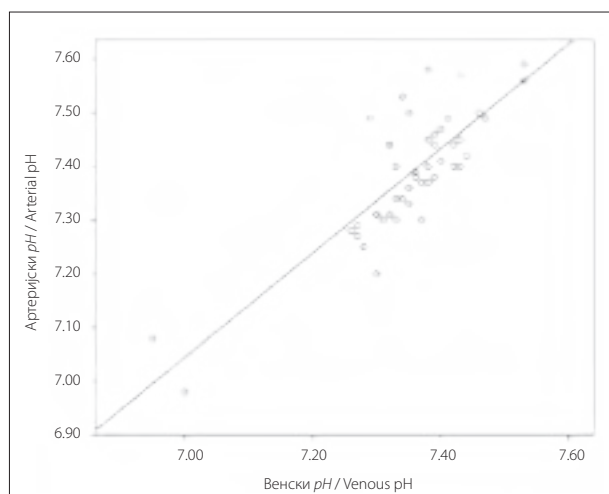
Бројне студије су испитивале везу између вредности параметара гасних анализа артеријске и венске крви, артеријске и капиларне крви, артеријске и крви узорковане из централног венског катетера. Ова повезаност је испитивана код болесника с многим патолошким стањима: особа са дијабетичном кетоацидозом, критично оболелих особа с мултиорганским дисфункцијама

Табела 1. Средње вредности и разлике средњих вредности гасних анализа артеријске и венске крви

Table 1. Mean values and mean difference in blood gas values between arterial and venous gas sampling

Параметар Parameter	Артеријска крв Arterial blood	Венска крв Venous blood	Средња разлика Mean difference
pH	7.39 ± 0.2	7.35 ± 0.1	0.03 ± 0.07
PCO_2 (mmHg)	36.94 ± 12.41	46.94 ± 13.09	-10 ± 6.35
PO_2 (mmHg)	81.60 ± 21.24	37.55 ± 16.91	44.04 ± 17.51
HCO_3 (mEq/l)	22.20 ± 3.83	23.17 ± 3.86	-0.96 ± 1.75
SO_2 (%)	92.00 ± 9.72	51.38 ± 22.31	40.62 ± 21.37

PCO_2 – парцијални притисак угљен-диоксида; PO_2 – парцијални притисак кисеоника; HCO_3 – бикарбонати; SO_2 – засићеност крви кисеоником
 PCO_2 – partial pressure of carbon dioxide; PO_2 – partial pressure of oxygen; HCO_3 – bicarbonate; SO_2 – oxygen saturation

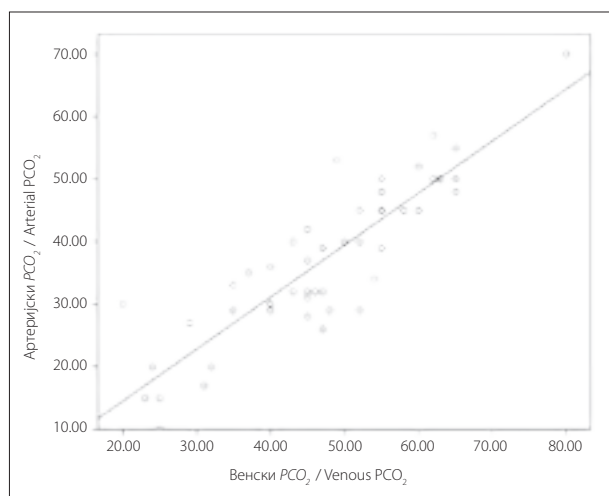


Графикон 1. Корелација између вредности артеријског и венског pH ($r=0,828$)

Graph 1. Correlation between arterial and venous pH values ($r=0,828$)
 r – Пирсонов коефицијент корелације
 r – Pearson's correlation coefficient

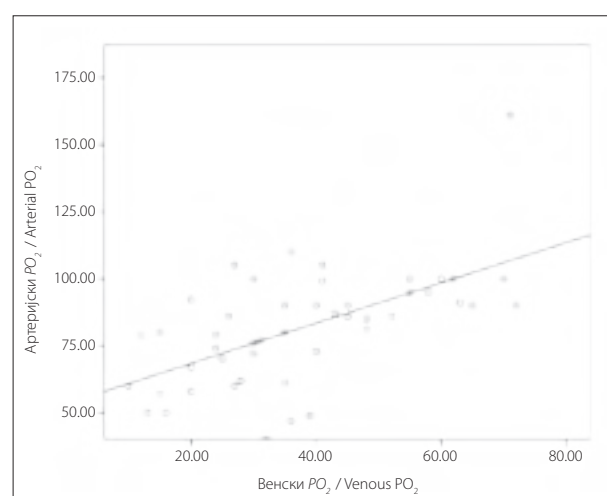
које се лече на одељењу интензивне неге, болесника на механичкој вентилацији. Мали број студија се бавио поређењем гасних анализа артеријске и венске крви код особа с акутним погоршањем ХОБП [5, 9, 10, 11].

Хонарманд (*Honarmand*) и Сафави (*Safavi*) [4] су поредили вредности параметара артеријске и капиларне крви испитаника с акутном респираторном инсуфицијенцијом који су лечени на одељењу интензивне неге и доказали да постоји значајна корелација између посматраних параметара гасних анализа. Везу између артеријске и капиларне крви код критично оболеле деце која су збрињавана у ургентном центру испитивали су Макгиливри (*McGillivray*) и сарадници [9] и доказали да капиларна крв може да буде одговарајућа замена артеријској крви у процени оксигенационог стања болесника пре интубације. Испитивање повезаности артеријске и венске крви код особа са дијабетичном кетоацидозом, честог метаболичког поремећаја у одељењима за ургентно збрињавање болесника, урадили су Бранденбург (*Brandenburg*) и Дајер (*Dire*) [10], који су



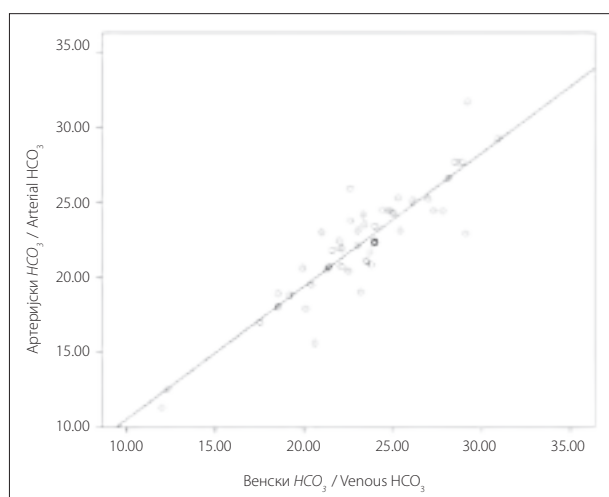
Графикон 2. Корелација између вредности артеријског и венског PCO_2 ($r=0,877$)

Graph 2. Correlation between arterial and venous PCO_2 values ($r=0,877$)



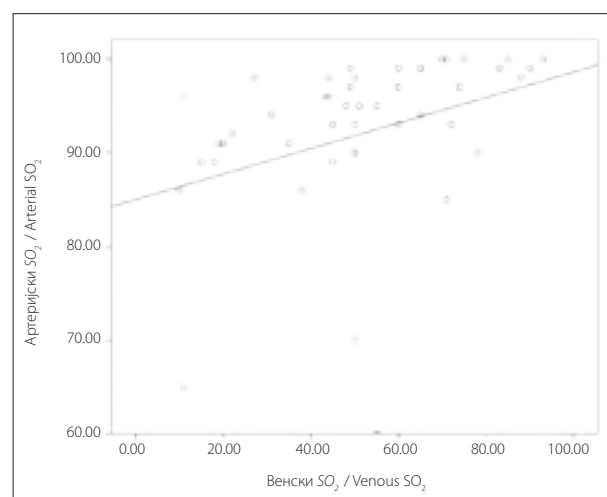
Графикон 4. Корелација између вредности артеријског и венског PO_2 ($r=0,559$)

Graph 4. Correlation between arterial and venous PO_2 values ($r=0,559$)



Графикон 3. Корелација између вредности артеријских и венских HCO_3 ($r=0,896$)

Graph 3. Correlation between arterial and venous HCO_3 values ($r=0,896$)



Графикон 5. Корелација између вредности артеријске и венске SO_2 ($r=0,312$)

Graph 5. Correlation between arterial and venous SO_2 values ($r=0,312$)

установили да су гасне анализе венске крви поуздан извор информација за процену метаболичког стања болесника с овим поремећајем. Неки аутори су посумњали у веродостојност параметара венских гасних анализа, наводећи да они могу бити замена за гасне анализе артеријске крви само у посебним случајевима [12, 13].

У нашој студији смо доказали да постоји значајна веза између pH , PCO_2 и HCO_3 артеријске и венске крви. Ове гасне анализе венске крви могу да буду веома битан водич у даљем дијагностичком и терапијском приступу болеснику с акутним погоршањем ХОБП уколико не може да се обезбеди артеријска крв. Предвиђање артеријских вредности ових параметара врши се на основу вредности параметара венске крви коришћењем једначина линеарне регресије (једначине су наведене у резултатима). Такође, доказали смо да постоји слаба повезаност PO_2 и SO_2 артеријске и венске крви, те се ови параметри венске крви не могу користити за процену оксигенационог стања болесника са ХОБП. Сличне резултате добили су и Чу (*Chu*) и сарадници [1] и Ак (*Ак*) и сарадници [3] у својим студијама код болесника који су били на механичкој вентилацији и код испитаника оболелих од ХОБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chu YC, Chen CZ, Lee CH, Chen CW, Chang HY, Hsiue TR. Prediction of arterial blood gas values from venous blood gas values in patients with acute respiratory failure receiving mechanical ventilation. *J Formos Med Assoc.* 2003; 102(8):539-43.
2. Kelly AM. Review article: Can venous blood gas analysis replace arterial in emergency medical care. *Emerg Med Australas.* 2010; 22(6):493-8.
3. Ak A, Ogun CO, Bayir A, Kayis SA, Koyle R. Prediction of arterial blood gas values from venous blood gas values in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Tohoku J Exp Med.* 2006; 210(4):285-90.
4. Honarmand A, Safavi M. Prediction of arterial blood gas values from arterialized earlobe blood gas values in patients treated with mechanical ventilation. *Indian J Crit Care Med.* 2008; 12(3):96-101.
5. Bilan N, Behbahan AG, Khosroshahi AJ. Validity of venous blood gas analysis for diagnosis of acid-base imbalance in children admitted to pediatric intensive care unit. *World J Pediatr.* 2008; 4(2):114-7.
6. Rang LC, Murray HE, Wells GA, Macgougan CK. Can peripheral venous blood gases replace arterial blood gases in emergency department patients? *CJEM.* 2002; 4(1):7-15.
7. Kalezić N, Ugrinović Đ. Acidobazna ravnoteža i poremećaji. In: *Anestezija i intenzivno lečenje hirurških bolesnika*. Kragujevac: Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu; 2010. p.155-183.
8. Middleton P, Kelly AM, Brown J, Robertson M. Agreement between arterial and central venous values for pH, bicarbonate, base excess, and lactate. *Emerg Med J.* 2006; 23(8):622-4.
9. McGillivray D, Ducharme FM, Charron Y, Mattmoe C, Treherne S. Clinical decision making based on venous versus capillary blood gas values in the well-perfused child. *Ann Emerg Med.* 1999; 34(1):58-63.
10. Brandenburg MA, Dire DJ. Comparison of arterial and venous blood gas values in the initial emergency department evaluation of patients with diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med.* 1998; 31(4):459-65.
11. Treger R, Pirouz S, Kamangar N, Corry D. Agreement between central venous and arterial blood gas measurements in the intensive care unit. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(3):390-4.
12. Malinoski DJ, Todd SR, Slone S, Mullins RJ, Schreiber MA. Correlation of central venous and arterial blood gas measurements in mechanically ventilated trauma patients. *Arch Surg.* 2005; 140(11):1122-5.
13. Kelly AM, Kyle E, McAlpine R. Venous pCO_2 and pH can be used to screen for significant hypercarbia in emergency patients with acute respiratory disease. *J Emerg Med.* 2002; 22(1):15-9.

ЗАКЉУЧАК

Када не може да се обезбеди артеријска крв за анализу, вредности венских параметара pH , PCO_2 и HCO_3 могу бити алтернатива њиховим артеријским еквивалентима у одређивању метаболичког стања болесника с акутним погоршањем ХОБП, док вредности PO_2 и SO_2 не могу да буду предиктори процене оксигенационог стања ових болесника.

Correlation between Arterial and Venous Blood Gas Analysis Parameters in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Miloš Novović¹, Vesna Topić²

¹General Hospital, Prijepolje, Serbia;

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

SUMMARY

Introduction Arterial blood gas (ABG) analyses have an important role in the assessment and monitoring of the metabolic and oxygen status of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Arterial puncture could have a lot of adverse effects, while sampling of venous blood is simpler and is not so invasive.

Objective The aim of this study was to evaluate whether venous blood gas (VBG) values of pH, partial pressure of carbon dioxide (PCO₂), partial oxygen pressure (PO₂), bicarbonate (HCO₃), and venous and arterial blood oxygen saturation (SO₂) can reliably predict ABG levels in patients with acute exacerbation of COPD.

Methods Forty-seven patients with a prior diagnosis of COPD were included in this prospective study. The patients with acute exacerbation of this disease were examined at the General Hospital EMS Department in Prijepolje. ABG samples were taken

immediately after venous sampling, and both were analyzed.

Results The Pearson correlation coefficients between arterial and venous parameters were 0.828, 0.877, 0.599, 0.896 and 0.312 for pH, PCO₂, PO₂, HCO₃ and SO₂, respectively. The statistically significant correlation between arterial and venous pH, PCO₂ and HCO₃ values was found in patients with acute exacerbation of COPD ($p < 0.001$).

Conclusion When we cannot provide arterial blood for analysis, venous values of the pH, PvCO₂ and HCO₃ parameters can be an alternative to their arterial equivalents in the interpretation of the metabolic status in patients with acute exacerbation of COPD, while the values of venous PvO₂ and SvO₂ cannot be used as predictors in the assessment of oxygen status of such patients.

Keywords: arterial blood gas; venous blood gas; chronic obstructive pulmonary disease

Примљен • Received: 15/04/2011

Ревизија • Revision: 03/02/2012

Прихваћен • Accepted: 20/02/2012

Фактори ризика за настанак синдрома акутног респираторног дистреса код особа оболелих од грипа А (H1N1)

Зорана Ђорђевић¹, Зорица Лазић^{2,3}, Олгица Гајовић^{1,3}, Предраг Чановић^{1,3},
Зоран Тодоровић^{1,3}, Жељко Мијаиловић^{1,3}, Зоран Букумирић⁴, Радојица Столић⁵

¹Клиника за инфективне болести, Клинички центар Крагујевац, Крагујевац, Србија;

²Клиника за интерну медицину, Клинички центар Крагујевац, Крагујевац, Србија;

³Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија;

⁴Институт за медицинску статистику и информатику, Медицински факултет,
Универзитет у Приштини, Косовска Митровица, Србија;

⁵Медицински факултет, Универзитет у Приштини, Косовска Митровица, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Синдром акутног респираторног дистреса (енгл. *acute respiratory distress syndrome* – ARDS) јесте значајна компликација код особа оболелих од грипа А (H1N1) због тежине болести и неповољног исхода.

Циљ рада Циљ истраживања био је да се утврде фактори ризика који доводе до развоја ARDS код особа оболелих од грипа А (H1N1), као и исход њиховог лечења.

Методе рада Ова серија случајева обухватила је болеснике који су се лечили у Клиничком центру у Крагујевцу у сезони грипа 2009/2010. године. Подаци су добијени из њихове медицинске документације, а критеријуми за укључење у истраживање постављени су према препорукама Стручно-методолошког упутства за контролу ширења пандемијског грипа у Републици Србији. Подаци су анализирани применом дескриптивних статистичких и метода за испитивање статистичких хипотеза. Анализа зависности урађена је коришћењем просте логистичке регресије. Статистичке хипотезе су испитане на нивоу значајности од 0,05.

Резултати Код 14 испитаника са gripom развио се ARDS и они су чинили студијску групу, док су 34 болесника код којих није дошло до развоја ARDS чинили контролну групу испитаника (усклађивање група извршено је према старости). Проста логистичка регресиона анализа као факторе ризика за настанак ARDS издвојила је: шећерну болест тип 1 или тип 2 ($p=0,028$), висок ниво С-реактивног протеина ($p=0,004$), аспартат-аминотрансферазе ($p=0,006$), урее ($p=0,028$), креатинкиназа ($p=0,001$) и лактат-деhidрогеназа ($p=0,005$) и дужи период који је протекао од појаве симптома обољења до примене специфичне антивирусне терапије ($p=0,021$).

Закључак Истраживање је показало да су шећерна болест, касни почетак примене антивирусне терапије и неке лабораторијске анализе фактори ризика за настанак ARDS код особа оболелих од грипа А (H1N1).

Кључне речи: грип А (H1N1); ARDS; фактори ризика

УВОД

Почетком 2009. године, убрзо након појаве вируса грипа А (H1N1), свет се суочио с његовим брзим ширењем [1, 2]. Због тога је Светска здравствена организација 11. јуна исте године прогласила шесту фазу пандемије грипа [3].

Клинички спектар обољења узрокован новим вирусом грипа био је разнолик. Код већине оболелих особа клиничка слика је била умерене тежине, а само се код неких болесника, услед развоја тежег облика обољења, јавила потреба за болничким лечењем [4]. Према наводима из литературе, тешки клинички облици грипа изазваног вирусом А (H1N1) чешће су се јављали код болесника који су претходно већ имали неко обољење дисајног система, посебно астму, затим болести кардиоваскуларног система, шећерна болест, хроничне болести срца и имуноде-

фицијентна стања или били гојазни [5, 6]. Код мањег броја оболелих развио се синдром акутног респираторног дистреса (енгл. *acute respiratory distress syndrome* – ARDS), који је неретко доводио до смрти болесника.

ARDS код одраслих особа је клинички синдром акутне респираторне инсуфицијенције, односно акутног плућног едема насталог услед оштећења паренхима плућа, а испољава се инфилтратима на оба плућна крила, тешком и рефрактерном хипоксемијом и хиперкапнијом. Јавља се током различитих обољења и стања, међу којима су најчешћи сепса, вишеструке повреде и дифузне инфекције плућа [7].

Фактори који су код оболелих од грипа А (H1N1) доприносили настанку ARDS још нису довољно познати. Резултати досадашњих испитивања наводе најчешће астму, кардиоваскуларне болести, шећерну болест, гојазност и трудноћу [8].

Correspondence to:

Zorana ĐORĐEVIĆ
Klinika za infektivne bolesti
Klinički centar Kragujevac
Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac
Srbija
mdjordjevic25@sbb.rs

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се установе фактори ризика који утичу на настанак ARDS код особа оболелих од грипа А (H1N1), као и исход њиховог лечења.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је урађено у Клиничком центру у Крагујевцу током сезоне грипа 2009/2010. године. Подаци за истраживање добијени су из медицинске документације болесника. Студија је била анамнестичког типа, а њен циљ био је да се процене могући фактори ризика за појаву ARDS у групи хоспитализованих испитаника.

Критеријуми за пријем на болничко лечење прописани су Стручно-методолошким упутством за контролу ширења пандемијског грипа у Републици Србији [9], које је налагало хоспитализацију особа с тешким обликом болести, док су болесници код којих је дијагностикован благ или средње тежак облик обољења лечени у кућним условима под контролом надлежног лекара. У упутству су наведене и дефиниције клиничких облика грипа код одраслих особа:

- Благ облик болести одликују осећај гребања у гуши, сув наддражајни кашаљ, цурење из носа, кијавица, благо до умерено повишена температура, малаксалост;
 - Средње тежак облик болести одликују температура преко 38°C, сув наддражајни кашаљ, гушобоља, изражена малаксалост, главобоља, кијавица, болови у мишићима и зглобовима, дијареја;
 - Тежак облик болести, поред симптома и знакова набројаних за средње тежак облик, одликује и постојање било којег од наведених стања:
1. угроженост органа за дисање (отежано дисање – немогућност изговарања реченица у континуитету; коришћење помоћне респираторне мускулатуре – увлачење супраклавикуларних јама; осећај недостатка ваздуха);
 2. убрзано дисање мерено током пола минута (више од 30 респирација у минути);
 3. засићеност крви кисеоником до 92% (мерена пулсним оксиметром);
 4. дехидратација или знаци шока (сistolни притисак <90 mm Hg, дијастолни притисак <60 mm Hg, капиларно пуњење на кожи изнад стернума >2 s);
 5. измењено стање свести (конфузија или дубље измене свести, агитираност, конвулзије с поремећајем свести);
 6. брзо напредовање болести (видљиво из сата у сат);
 7. поремећај рада срца; и
 8. одржавање симптома грипа и поред примене терапије.

Брзо одлучивање о хоспитализацији ради рационалног коришћења болничких капацитета подразумевало је да су испуњена барем два од следећих критеријума: 1) засићеност артеријске крви кисеоником $\leq 92\%$; 2) рендгенски потврђена пнеумонија; 3) траја-

ње повишене телесне температуре (преко 38°C) најмање три дана; 4) постојање фактора ризика за развој тешког обољења.

Испитиване групе чинили су само болесници код којих је потврђен вирус грипа у складу с препорукама Стручно-методолошког упутства [9].

Лабораторијско испитивање рађено је код болесника с тешком клиничком сликом, када је за анализу узиман комбиновани брис ждрела и носа најкасније до тог дана од појаве првих симптома или знакова болести, али пре почетка примене антивирусне терапије. Узорци су транспортовани до референтне лабораторије за грип (Институт за вирусологију, вакцине и септуме „Торлак” у Београду). Доказивање вируса рађено је тестом RT-PCR (енгл. *real-time polymerase chain reaction*), као најосетљивијим те врсте, према препорукама Центара за превенцију и контролу болести (*Centers for Disease Control and Prevention – CDC*) из Атланте. Поред овог теста, за потврду инфекције вирусом грипа коришћен је и брзи тест RAT (*rapid antigen test*) Quidel Quick Vue Influenza A+B (Quidel Corporation, USA), који је омогућавао брзо препознавање вируса ван лабораторије, тј. у клиничким условима. Болесници код којих поменути тестовима није потврђена инфекција вирусом грипа искључени су из студије.

У раду су анализирани подаци о болесницима код којих је дошло до развоја ARDS. Према дефиницији, ARDS је клинички синдром тешке акутне слабости дисајних органа, односно акутног плућног едема који је настао услед оштећења паренхима плућа [9, 10]. Одређују га тешка хипоксемија с индексом оксигенације $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ (PaO_2 – парцијални притисак кисеоника у артеријској крви изражен у mm Hg; FiO_2 – фракција удахнутог кисеоника), дифузни инфилтрати на оба плућна крила који се уочавају на рендгенограму плућа, плућни капиларни притисак (PCV) мањи од 18 mm Hg или изостанак повишеног притиска пумпања срца, односно инсуфицијенције леве стране срца.

Сваки случај имао је најмање два, по годинама упарена, контролна испитаника, која су одабрана из групе болнички лечених особа са gripом, али без ARDS, којима је такође лабораторијски потврђена инфекција вирусом грипа А (H1N1).

Да би се утврдили фактори ризика који могу довести до настанка ARDS, анализирани су: демографски подаци о болесницима (старост, место становања, пол) и почетни симптоми и знаци болести (телесна температура већа од 38°C, гушобоља, цурење из носа, кијање, кашаљ, отежано дисање, дијареја, повраћање, болови у мишићима и зглобовима). Испитано је и да ли постоје неке друге болести, односно стања, као што су малигне болести, шећерна болест тип 1 или тип 2, обољења срца и бронхијална астма, и одређене вредности лабораторијских параметара: леукоцити, брзина седиментације еритроцита у првом сату, С-реактивни протеин (CRP), аспартат-аминотрансфераза (AST), аланин-аминотрансфераза (ALT), уреа, креатин-киназа (CK), лактат-дехидрогеназа (LDH) и фибриноген. Посебно су анализирани подаци о постојању бактеријске

суперинфекције, израчунат је период од појаве првих симптома болести до јављања лекару и до пријема на болничко лечење (изражен у данима), период боравка у јединици интензивног лечења, примена механичке вентилације, примена антибиотске и специфичне антивирусне терапије (оселтамивир), а израчунат је и период од појаве првих симптома болести до примене антивирусне терапије, те утврђен исход лечења.

Све лабораторијске анализе рађене су стандардним методама. Референтне вредности испитиваних лабораторијских параметара су: *CRP* 0,0-5,0 mg/l, *AST* 0-40 IU/l, *ALT* 0-40 IU/l, *LDH* 220-450 IU/l, *CK* 0-171 IU/l, уреа 3-8 mmol/l, фибриноген 2-5 g/l.

Добијени подаци су обрађени дескриптивним статистичким методама и методама за испитивање статистичких хипотеза, при чему су примењени мере централне тенденције (аритметичка средина), мере варијабилитета (стандардна девијација) и релативни бројеви (показатељи структуре), односно Студентов *t*-тест, Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) *U*-тест, χ^2 -тест и Фишеров (*Fisher*) тест тачне вероватноће. Од метода за анализу зависности коришћена је проста логистичка регресија. Статистичке хипотезе су испитане на нивоу статистичке значајности (алфа ниво) од 0,05.

РЕЗУЛТАТИ

У Клиничком центру у Крагујевцу у сезони грипа 2009/2010. године укупно је хоспитализовано 326 особа оболелих од грипа изазваног вирусом *A (H1N1)*, од којих је 48 (14,7%) испунило све критеријуме за укључење у ову студију. Четрнаест болесника код којих је дошло до развоја *ARDS* чинили су студијску групу, док су остала 34 оболела испитаника чинила контролну групу.

Статистички значајне разлике између две групе испитаника није било у погледу испитиваних демографских одлика, почетних симптома и знакова болести, те већине придружених болести и стања (коморбидитета). Шећерна болест тип 1 или тип 2 је, међутим, био статистички значајно чешћи код болесника са *ARDS* него у контролној групи испитаника ($p=0,004$) (Табела 1).

Статистички значајна разлика између испитиваних група утврђена је за резултате следећих лабораторијских параметара: брзину седиментације еритроцита у првом сату ($U=63,5$; $p=0,003$), ниво *CRP* ($U=106$; $p=0,003$), *AST* ($U=96,5$; $p=0,001$), уреа ($U=132$; $p=0,037$), *CK* ($t=4,77$; $p<0,001$) и *LDH* ($U=10$; $p<0,001$). Просечне вредности биле су више код болесника са *ARDS* у односу на испитанике контролне групе (Табела 2).

Табела 1. Клиничке одлике и придружене болести код испитаника са gripом и *ARDS* и контролне групе болесника

Table 1. Clinical characteristics and comorbidities of patients with influenza and *ARDS* and control group of patients

Параметар Parameter	Болесници са <i>ARDS</i> Patients with <i>ARDS</i> (n=14)	Контролна група Control group (n=34)	<i>p</i>	OR & 95%CI
Старост болесника Age of patients	41.6±13.1	37.71±10.8	0.256	N/A
Место становања Residence	Село Rural	7 (50%)	0.452	1.6 (0.5-5.6)
	Град Urban	7 (50%)		
Пол Gender	Мушки Male	8 (57%)	0.653	1.3 (0.4-4.7)
	Женски Female	6 (43%)		
Телесна температура преко 38°C Body temperature ≥38°C	14 (100%)	33 (97%)	1	N/A
Гушобоља Sore throat	4 (29%)	11 (32%)	0.797	0.8 (0.2-3.3)
Цурење из носа Runny nose	3 (21%)	5 (15%)	0.57	1.6 (0.3-7.8)
Кијање Sneezing	1 (7%)	0 (0%)	0.292	N/A
Кашаљ Coughing	11 (79%)	28 (82%)	0.76	0.8 (0.2-3.7)
Отежано дисање Breathing difficulties	7 (50%)	8 (24%)	0.72	3.2 (0.9-12.1)
Дијареја Diarrhea	2 (14%)	5 (15%)	1	0.9 (0.2-5.7)
Повраћање Vomiting	2 (14%)	6 (18%)	0.776	0.8 (0.1-4.4)
Бол у мишићима и зглобовима Muscle and joint pain	4 (29%)	11 (32%)	0.797	0.8 (0.2-3.3)
Шећерна болест Diabetes mellitus	4 (28%)	1 (3%)	0.004*	13.2 (1.3-132)
Обољења срца Heart disease	3 (21%)	5 (15%)	0.57	1.6 (0.3-70.8)
Бронхијална астма Bronchial asthma	1 (7%)	4 (12%)	1	0.6 (0.1-5.7)
Бактеријска суперинфекција Bacterial superinfection	5 (36%)	19 (56%)	0.2	2.2 (0.6-8.2)

Резултати су приказани као $\bar{X} \pm SD$ или број болесника – *n* (%); OR – унакрсни однос; CI – интервал поверења; SE – стандардна грешка; N/A – није доступно

* статистички значајно

Results are presented as $\bar{X} \pm SD$ or number of patients – *n* (%); OR – odds ratio; CI – confidence interval; SE – standard error; N/A – not available

* statistically significant

Близу границе статистичке значајности био је број леукоцита.

Болесници са ARDS су се, у поређењу са испитаницима контролне групе, статистички значајно чешће примали у јединицу интензивног лечења ($p < 0,001$), код њих је чешће примењивана механичка вентилација ($p < 0,001$), период протекао од појаве првих симптома обољења до примене специфичне антивирусне терапије био је дужи ($U = 134,5$; $p = 0,003$), чешће је настаупао неповољан исход болести ($\chi^2 = 19,9$; $p < 0,001$), а и дужи су болнички лечени него испитаници оболелих од грипа код којих није дошло до развоја ARDS ($U = 103$; $p = 0,001$) (Табела 3).

Резултати просте логистичке регресионе анализе са ARDS као зависном варијаблом приказани су у та-

Табела 2. Лабораторијске анализе испитаника са грипом и ARDS и контролне групе болесника

Table 2. Laboratory analyzes of patients with influenza and ARDS and control group of patients

Параметар Parameter	Болесници са ARDS Patients with ARDS (n=14)	Контролна група Control group (n=34)	p
Le ($\times 10^9/l$)	6.92 $\pm$ 4.2	8.77 $\pm$ 3.7	0.089
SE (mm)	43.55 $\pm$ 14.6	29.87 $\pm$ 20.7	0.003*
CRP (mg/l)	153.44 $\pm$ 112.9	60.17 $\pm$ 61.2	0.003*
AST (IU/l)	73 $\pm$ 39.6	38.74 $\pm$ 24.5	0.001*
ALT (IU/l)	31.11 $\pm$ 12.7	34.32 $\pm$ 22.5	0.856
Уреа (mmol/l) Urea (mmol/l)	7.3 $\pm$ 5.2	3.98 $\pm$ 1.5	0.037*
CK (IU/l)	524.1 $\pm$ 255.3	224.39 $\pm$ 152.2	<0.001*
LDH (IU/l)	1609.6 $\pm$ 1162.2	521.67 $\pm$ 214.2	<0.001*
Фибриноген (g/l) Fibrinogen (g/l)	4.14 $\pm$ 0.87	3.82 $\pm$ 1.26	0.157

Le – број леукоцита; SE – брзина седиментације еритроцита у првом сату; CRP – C-реактивни протеин; AST – аспартат-аминотрансфераза; ALT – аланин-аминотрансфераза; CK – креатин-киназа; LDH – лактат-де-хидрогеназа

* статистички значајно

Le – leukocytes, SE – erythrocyte sedimentation rate in the first hour; CRP – C-reactive protein; AST – aspartate-aminotransferase; ALT – alanine-aminotransferase; CK – creatine kinase; LDH – lactate dehydrogenase

* statistically significant

Табела 3. Ток болести и исход лечења испитаника са грипом и ARDS и контролне групе болесника

Table 3. Disease course and outcome in patients with influenza and ARDS and control group of patients

Параметар Parameter	Болесници са ARDS Patients with ARDS (n=14)	Контролна група Control group (n=34)	p	OR & 95% CI
Број дана од оболевања до јављања лекару Number of days from disease onset to seeing a doctor	2.07 $\pm$ 1.5	1.88 $\pm$ 1.9	0.345	N/A
Број дана од оболевања до хоспитализације Number of days from disease onset to hospitalization	2.43 $\pm$ 1.5	2.97 $\pm$ 1.8	0.3	N/A
Боравак у јединици интензивног лечења Intensive care unit stay	11(79%)	0 (0%)	<0.001*	N/A
Механичка вентилација Mechanical ventilation	9 (64%)	0 (0%)	<0.001*	N/A
Терапија антибиотикима Antibiotics therapy	13 (93%)	25 (74%)	0.134	N/A
Антивирусна терапија Antiviral therapy	13 (93%)	28 (82%)	0.656	2.7 (0.3-25.6)
Дани до примене антивирусне терапије Days prior to administration of antiviral therapy	6.36 $\pm$ 3.3	4.38 $\pm$ 1.6	0.003*	N/A
Неповољан исход Adverse outcome	7(50%)	0 (0%)	<0.001*	0.2 (0.1-0.3)
Укупан број дана лечења Total days of treatment	11.93 $\pm$ 8.2	5.68 $\pm$ 2.5	0.001*	N/A

Резултати су приказани као $\bar{X} \pm SD$ или број болесника – n (%); * статистички значајно
Results are presented as $\bar{X} \pm SD$ or number of patients – n (%); * statistically significant

бели 4. Као статистички значајни предиктори развоја ARDS издвојили су се: шећерна болест тип 1 или тип 2, више вредности CRP, AST, урее, CK и LDH и дужи период од појаве првих симптома обољења до примене специфичне антивирусне терапије. Мали број испитаника који је обухваћен овом студијом био је ограничење за примену мултиваријантне логистичке регресионе анализе.

Табела 4. Проста логистичка регресија с ARDS као зависном варијаблом
Table 4. Simple logistic regression with ARDS as dependent variable

Параметар Parameter	B	p	OR
Шећерна болест тип 1 и тип 2 Diabetes mellitus type 1 and 2	2.58	0.028	13.2
Le ($\times 10^9/l$)	0.13	0.145	0.8
SE (mm)	0.03	0.084	1.03
CRP (mg/l)	0.01	0.004	1.01
AST (IU/l)	0.03	0.006	1.03
Уреа (mmol/l) Urea (mmol/l)	0.38	0.028	1.46
CK (IU/l)	0.01	0.001	1
LDH (IU/l)	0.01	0.005	1.01
Дани до примене антивирусне терапије Days prior to administration of antiviral therapy	0.44	0.021	1.5

B – коефицијент логистичке регресионе анализе

B – coefficient of logistic regression analysis

Табела 5. Проста логистичка регресија с исходом болести као зависном варијаблом

Table 5. Simple logistic regression with disease outcome as dependent variable

Параметар Parameter	B	p	OR
CRP (mg/l)	0.02	0.002	1.02
AST (IU/l)	0.02	0.033	1.02
Уреа (mmol/l) Urea (mmol/l)	0.84	0.025	2.3
LDH (IU/l)	0.01	0.037	1
Дани до примене антивирусне терапије Days prior to administration of antiviral therapy	0.46	0.019	1.59

Проста логистичка регресиона анализа код које је исход болести узет за зависну варијаблу приказан је у табели 5. Статистички значајни предиктори повезани с неповољним исходом лечења болесника са ARDS били су: виши ниво CRP, AST, урее и LDH и дужи период од појаве првих симптома до примене специфичне антивирусне терапије.

ДИСКУСИЈА

Истраживање је показало да почетни симптоми и знаци грипа изазваног вирусом A (H1N1) нису указивали на могућност настанка ARDS. Ово упућује на то да лекар мора бити веома обазрив приликом првог прегледа болесника и да мора знати да се на основу појединих симптома не може сигурно предвидети даљи ток болести, тј. да ли ће доћи до развоја благог облика обољења или ће болест напредовати ка тежој клиничкој слици. Описани су случајеви када је у року од два сата дошло до развоја ARDS, и тада говоримо о фулминантном облику и „малигном и муњевином грипу“ [11].

Нашим истраживањем није издвојено много придружених поремећаја здравља као фактора ризика за настанак ARDS. Изостанак већег броја особа с придруженим болестима или стањима у испитиваној клиничкој серији произашао је из чињенице да су од грипа A (H1N1) претежно оболевале особе млађе и средње животне доби, које су и релативно здравије. Доминација наведених старосних група међу оболелима је једна од одлика овог грипа по којој се он и разликује од сезонског [12, 13], што смо и ми запазили.

Применом просте логистичке регресије шећерна болест се издвојила као једини фактор ризика за настанак ARDS од свих испитиваних придружених поремећаја здравља. Добијени резултати високо корелирају са сличним истраживањима изведеним у свету, где се наводи да је ризик од тешке болести и смртног исхода био управо највећи код особа оболелих од шећерне болести [14, 15, 16]. Објашњење се може потражити у добро документованој чињеници да су шећерна болест и хипергликемија изазвана стресом познати фактори повезани с високим ризиком од компликација и смрти код многих критично оболелих особа [17].

Наше истраживање је показало велики значај биохемијских лабораторијских анализа код оболелих од грипа које могу указати на претећи развој ARDS. Код болесника чије су вредности LDH у серуму биле повећане постојао је већи ризик за развој ARDS, али и ризик од неповољног исхода лечења. Резултате сличне нашим наводе и други аутори [18, 19]. Овакав налаз не изненађује јер повећање нивоа LDH у серуму (који је иначе неспецифичан ензим и налази се у свим ћелијама) указује на степен некрозе ткива, па самим тим и на тежину вирусне инфекције, али и упалу плућа. Слично објашњење може се дати и за вредности

CRP и других биохемијских показатеља запаљења и некрозе ткива који су овим истраживањем означени као фактори ризика за развој ARDS и неповољан исход болести, а у сагласности су с резултатима других испитивања [20, 21]. Велико истраживање које је обухватило 55 болница у Енглеској показало је да високе вредности CRP с позитивним радиографским налазом на плућима, посебно код гојазних болесника, оних с хроничном опструктивном болешћу плућа или астмом, могу указати на потенцијално непожељан исход њиховог лечења [22].

Подаци добијени нашем студијом показују да је период (рачунато у данима) који протекне од појаве првих симптома до примене одговарајуће антивирусне терапије значајан фактор ризика за развој ARDS, али и неповољан исход болести. Испитаници код којих се развио ARDS су нешто касније започели са специфичном антивирусном терапијом, што је довело до каснијег терапијског одговора и до продужене хоспитализације. Препоручену терапију инхибиторима неураминидазе посебно је важно започети благовремено код болесника с препознатим факторима ризика, како би се спречили напредовање обољења и појава компликација, као што је ARDS [23]. Слична истраживања која су испитивала ову повезаност показала су да је одложена примена одговарајуће терапије блиско повезана с високим ризиком од прогресије ка тешком облику болести, с развојем респираторне инсуфицијенције, пријемом у јединицу интензивног лечења, продуженим болничким лечењем, па чак и са смрћу болесника [24, 25].

Због непотпуности података у медицинској документацији испитиваних болесника, нисмо анализирали значај гојазности на развој ARDS код оболелих од грипа A (H1N1), иако се у литератури наводи да код људи с вишком телесне масе, који су претходно били здрави, може постојати повећани ризик од тешких компликација, па чак и смрти [26, 27]. Будућа истраживања допринеће јаснијем сагледавању улоге овог чиниоца у настанку ARDS.

Велико интересовање научне јавности привукло је испитивање трудноће као фактора ризика за настанак тежих облика грипа. Трудноћа и недавни порођај су се у радовима неколико аутора издвојили као значајни фактори ризика за настанак тешких облика болести, а описани су и случајеви прекида трудноће, превремених порођаја и смрти породиље [28]. Међу испитаницама које су обухваћене нашим истраживањем није било трудница.

Наша студија имала је и одређена ограничења. Испитивање је обухватило само болеснике који су задовољили критеријуме за болничко лечење, затим оболеле код којих је у складу с датим препорукама могло да се врши лабораторијско доказивање вирусне етиологије грипа, тако да је велики број болесника морао да се искључи из истраживања, што је утицало на то да се не добију чвршћи докази о улози појединих испитиваних фактора ризика.

ЗАКЉУЧАК

Истраживање је показало да су шећерна болест, касно започињање антивирусне терапије и неке лабораторијске анализе фактори ризика за настанак ARDS код

особа оболелих од грипа А (H1N1). Рано установљавање ових фактора треба да помогне лекарима да препознају болеснике код којих је ризик од развоја ARDS висок и примене одговарајуће лечење ради спречавања појаве ове тешке компликације.

ЛИТЕРАТУРА

1. Franco-Giraldo A, Alvarez-Dardet C. Global public health: international health is tested to its limits by the human influenza A epidemic. *Rev Panam Salud Publica*. 2009; 25:540-7.
2. Update: infections with a swine-origin influenza A (H1N1) virus – United States and other countries, April 28, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 58:431-3.
3. Influenza A (H1N1) – update 14. Geneva: World Health Organization; 2009. Available from: http://www.who.int/csr/don/2009_05_04a/en/index.html website (Accessed August 20, 2009).
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection – California, April–May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 58(19):536-41. Comment in: *Ann Emerg Med*. 2009; 54(5):732-6.
5. Shiley KT, Nadolski G, Mickus T, Fishman NO, Lautenbach E. Differences in the epidemiological characteristics and clinical outcomes of pandemic (H1N1) 2009 influenza, compared with seasonal influenza. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31(7):676-82.
6. La Ruche G, Tarantola A, Barboza P, Vaillant L, Gueguen J, Gastellu-Etchegorry M. The 2009 pandemic H1N1 influenza and indigenous populations of the Americas and the Pacific. *Euro Surveill*. 2009; 14(42). pii:19366.
7. Susannah K. Acute respiratory distress syndrome. *BMJ*. 2007; 335(7616):389-94.
8. Van Kerkhove MD, Vandemaële KA, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*. 2011; 8(7):e1001053.
9. Institut za javno zdravlje Srbije. Stručno-metodološko uputstvo za kontrolu unošenja i sprečavanja širenja novog soja virusa gripa A(H1N1) – revizija 1. Available from: http://www.batut.org.rs/activenews_view.asp?articleID=273 (Accessed January 10, 2010).
10. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149(3):818-24.
11. Jaber S, Conseil M, Coisel Y, Jung B, Chanques G. ARDS and influenza A (H1N1): patients' characteristics and management in intensive care unit. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2010; 29(2):117-25.
12. Schout D, Hajjar LA, Galas FR, Uip DE, Levin AS, Filho HH, et al. Epidemiology of human infection with the novel virus influenza A (H1N1) in the Hospital das Clínicas, São Paulo, Brazil–June–September 2009. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009; 64(10):1025-30.
13. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schnitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med*. 2009; 361(20):1935-44.
14. Campbell A, Rodin R, Kropp R, Mao Y, Hong Z, Vachon J, et al. Risk of severe outcomes among patients admitted to hospital with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ*. 2010; 182(4):349-55.
15. Hanslik T, Boelle P, Flahault A. Preliminary estimation of risk factors for admission to intensive care units and for death in patients infected with A(H1N1) 2009 influenza virus, France 2009–2010. *PLoS Curr Influenza*. 2010; RRN1150.
16. Miller RR 3rd, Markewitz BA, Rolfs RT, Brown SM, Dascomb KK, Grissom CK, et al. Clinical findings and demographic factors associated with ICU admission in Utah due to novel 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest*. 2010; 137(4):752-8.
17. Bagshaw SM, Egi M, George C, Bellomo R. Australia New Zealand Intensive Care Society Database Management Committee: Early blood glucose control and mortality in critically ill patients in Australia. *Crit Care Med*. 2009; 37(2):463-70.
18. Chen CY, Lee CH, Liu CY, Wang JH, Wang LM, Perng RP. Clinical features and outcomes of severe acute respiratory syndrome and predictive factors for acute respiratory distress syndrome. *J Chin Med Assoc*. 2005; 68(1):4-10.
19. Xiuming X, Yuan X, Li J, Ang L, Jie D, Bin D. Hospitalized adult patients with 2009 influenza A(H1N1) in Beijing, China: risk factors for hospital mortality. *BMC Infect Dis*. 2010; 10:256.
20. Kloth N, Weisbrodt L, McLean A, Nalos M. Impact of pandemic H1N1 2009 influenza virus on critical care in Australia: a single centre case series. *Vnitr Lek*. 2009; 55(12):1141-4.
21. Song JY, Cheong HJ, Heo JY, Noh JY, Yong HS, Kim YK, et al. Clinical, laboratory and radiologic characteristics of 2009 pandemic influenza A/H1N1 pneumonia: primary influenza pneumonia versus concomitant/secondary bacterial pneumonia. *Influenza Other Respi Viruses*. 2011; 5(6):e535-43.
22. Nguyen-Van-Tam JS, Openshaw PJ, Hashim A, Gadd EM, Lim WS, Semple MG, et al. Influenza Clinical Information Network (FLU-CIN). Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May–September 2009). *Thorax*. 2010; 65(7):645-51.
23. Writing committee of the WHO consultation on clinical aspects on pandemic (H1N1) 2009 influenza: Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection. *N Engl J Med*. 2010; 362(18):1708-19.
24. Zarychanski R, Stuart TL, Kumar A, Doucette S, Elliott L, Kettner J, et al. Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection. *CMAJ*. 2010; 182(3):257-64.
25. Falagas ME, Vouloumanou EK, Baskouta E, Rafailidis PI, Polyzos K, Rello J. Treatment options for 2009 H1N1 influenza: evaluation of the published evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 35(5):421-30.
26. Díaz E, Rodríguez A, Martín-Loeches I, Lorente L, del Mar Martín M, Pozo JC, et al; H1N1 SEMICYUC Working Group. Impact of obesity in patients infected with new influenza A (H1N1). *Chest*. 2011; 139:382-6.
27. Louie JK, Acosta M, Samuel MC, Schechter R, Vugia DJ, Harriman K, et al. A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Clin Infect Dis*. 2011; 52(3):301-12.
28. Maternal and infant outcomes among severely ill pregnant and postpartum women with 2009 pandemic influenza A (H1N1), United States, April 2009–August 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011; 9:1193-6.

Risk Factors for Acute Respiratory Distress Syndrome Development in Patients with Type A Influenza (H1N1)

Zorana Djordjević¹, Zorica Lazić^{2,3}, Olgica Gajović^{1,3}, Predrag Čanović^{1,3}, Zoran Todorović^{1,3}, Željko Mijailović^{1,3}, Zoran Bukumirić⁴, Radojica Stolić⁵

¹Department of Infectious Diseases, Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

²Department of Internal Medicine, Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

³Faculty of Medicine, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

⁴Institute of Medical Statistics and Informatics, Faculty of Medicine, University of Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia;

⁵Faculty of Medicine, University of Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

Introduction Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a significant complication in patients with type A influenza (H1N1) due to the severity of the disease and adverse outcome.

Objective The aim of the study was to identify risk factors for the development of ARDS in patients with type A influenza (H1N1) and outcome of ARDS.

Methods The research was conducted as a case series study, and included patients admitted at the Clinical Center in Kragujevac during the 2009 and 2010 flu season. Data for the study were obtained from patients' medical records, inclusion criteria having been determined in accordance with recommendations of the Expert Methodological Guide for Controlling Spread of Pandemic Influenza in the Republic of Serbia. Primary data analysis was performed using descriptive statistics and a statistical method for testing hypotheses. Dependence analysis was performed using simple logistic regression. The statistical

hypotheses were tested at the 0.05 level of significance.

Results The case group consisted of 14 patients who developed ARDS, while the control group was composed of 34 patients with influenza but without ARDS (group alignment performed by age). Simple logistic regression analysis identified the following risk factors for the development of ARDS: diabetes mellitus type 1 or 2 ($p=0.028$), high levels of C-reactive protein ($p=0.004$), aspartate-aminotransferase ($p=0.006$), urea ($p=0.028$), creatine kinase ($p=0.001$), lactate-dehydrogenase ($p=0.005$) and longer time elapsed from disease symptoms onset to the administration of specific antiviral therapy administration ($p=0.021$).

Conclusion The research showed that diabetes, late initiation of antiviral therapy and some laboratory tests are risk factors for ARDS development in patients with type A influenza (H1N1).

Keywords: influenza A (H1N1); acute respiratory distress syndrome (ARDS); risk factors

Примљен • Received: 05/04/2011

Ревизија • Revision: 15/12/2011

Прихваћен • Accepted: 09/01/2012

Ефикасност и сигурност примене пегилованог интерферона алфа-2а и рибавирин у лечењу болесника с хроничним хепатитисом Ц у Републици Србији

Милена Божић^{1,2}, Ксенија Бојовић¹, Милотка Фабри^{3,4}, Дарко Ножић⁵, Бојан Тркуља⁶, Ивана Милошевић^{1,7}

¹Клиника за инфективне и тропске болести, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

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

³Клиника за инфективне болести, Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија;

⁴Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Нови Сад, Србија;

⁵Клиника за инфективне болести, Војномедицинска академија, Београд, Србија;

⁶Представништво *Hoffmann-La Roche*, Београд, Србија;

⁷Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Инфекција вирусом хепатитиса Ц (*HCV*) један је од главних узрока хроничних болести јетре људи у целом свету. Стандардна терапија хроничног хепатитиса Ц (ХХЦ) су пегировани интерферон алфа-2а или 2б (*PEG-IFN α-2a* или *2b*) и рибавирин (*RBV*). Опште је прихваћено да се делотворност терапије мери постизањем стабилног вирусолошког одговора, који подразумева да се *HCV* РНК, применом теста *PCR*, не бележи 24 недеље по завршетку терапије.

Циљ рада Циљ испитивања био је да се процене ефикасност и сигурност примене *PEG-IFN α-2a* и *RBV* у лечењу болесника са ХХЦ у Републици Србији.

Методе рада У испитивање је укључено 176 болесника са ХХЦ из осам референтних центара Србије. *PEG-IFN α-2a* и *RBV* су примењени према стандардном протоколу. Од вирусолошких испитивања урађена су: антитела на *HCV* (тест *ELISA*), *HCV* РНК (квантитативни *PCR* тест), генотип *HCV* (специфична *PCR* техника), маркери *HBV* и *HIV* инфекције (*ELISA*). Хистолошки степен активности и напредовања болести јетре одређен је према систему *METAVIR*.

Резултати Међу испитаницима са ХХЦ било је више болесника: мушког пола (65,9%), старијих од 40 година (60,2%), са инфекцијом која је трајала дуже од пет година (68,2%), са *HCV* РНК већим од 400.000 IU/ml (63%), у групи са генотипом G1/4 (76,1%) и са фиброзом F0-2 (60,1%). Стабилан вирусолошки одговор је постигнут код 79,1% испитаника са G1/4 и 78,1% испитаника са G2/3. Фактори који су указивали на слабији успех терапије били су: старост преко 40 година ($p < 0,05$), висока базална виремија ($p = 0,013$) и смањење доза *PEG-IFN α-2a* и *RBV*, с прекидима у континуитету терапије ($p < 0,001$). Нежељени ефекти су запажени код укупно 45,9% болесника (G1/4 50,8%; G2/3 29,7%).

Закључак Терапија ХХЦ применом *PEG-IFN α-2a* и *RBV* била је делотворна код 78,9% болесника. Сигурносни профил терапије је био добар. Могућност да се нежељени ефекти појаве повећава се с продужењем лечења. Нису забележена нежељена дејства опасна по живот.

Кључне речи: хронични хепатитис Ц; пегировани интерферон алфа-2а; рибавирин; стабилан вирусолошки одговор; нежељена дејства

УВОД

Хронични хепатитис Ц (ХХЦ) је велики проблем у читавом свету. Према проценама Светске здравствене организације, више од 170 милиона људи су хронични носиоци вируса хепатитиса Ц (*HCV*). Током 20-30 година ХХЦ се код 20-30% болесника развије у цирозу јетре [1, 2]. Од компликација цирозе, као што су инсуфицијенција јетре и хепатоцелуларни карцином, сваке године умре око 280.000 болесника широм света [3]. Нажалост, смртност проузрокована последицама хроничне *HCV* инфекције и даље се повећава због неадекватног откривања и лечења болесника са ХХЦ [4]. У наредне две деценије очекује се огромно повећање броја особа оболелих од деком-

пензоване цирозе јетре изазване хроничном *HCV* инфекцијом [2].

Код болесника с клиничким, биохемијским и патохистолошким знацима хроничне болести јетре дијагноза ХХЦ се потврђује истовременим постојањем антитела на *HCV* (анти-*HCV*) и *HCV* РНК у серуму. Квантитативни *PCR* тест за *HCV* РНК је једина поуздана вирусолошка метода за праћење успеха лечења [5, 6].

Последњих година учињен је велики напредак у погледу лечења особа са ХХЦ антивирусном терапијом. Многе студије су доказале ефикасност терапије пегированим интерфероном алфа-2а или 2б (*PEG-IFN α-2a* или *PEG-IFN α-2b*) и рибавирином (*RBV*) [7-13]. Опште је прихваћено да је постизање стабилног вирусолошког одговора (енгл.

Correspondence to:

Milena BOŽIĆ
Veljka Lukića Kurjaka 16/12
11000 Beograd
Srbija
obarska@gmail.com

sustained virologic response – SVR) мера ефикасности терапије. *SVR* се дефинише негативним налазом *HCV* РНК (*PCR*) у серуму 24 недеље по престанку терапије. Стандардном терапијом *PEG-IFN* и *RBV* постиже се *SVR* код 50-65% болесника са генотиповима 1 и 4 (*G1*, *G4*) и код 80-90% са генотиповима 2 и 3 (*G2*, *G3*) *HCV* [7-13]. После пет година од престанка терапије код 97-99% болесника код којих је постигнут *SVR* одржава се негативан налаз *HCV* РНК (*PCR*), што се може сматрати излечењем од *HCV* инфекције [14].

Терапија применом *PEG-IFN* и *RBV* веома је делотворна у спречавању напредовања фиброзе и може чак да доведе до повлачења цирозе, што је било немислииво пре десет година [4]. Постизање *SVR* зависи од многих фактора вируса, домаћина и околине [15].

Значајна појава нежељених ефеката, а у неким случајевима непридржавање преписаног терапијског режима, нарочито током првих 12 недеља лечења, смањење дозе оба лека, нарочито *RBV*, и лоша подношљивост терапије, смањује успех лечења од ХХЦ [16, 17]. Нежељена дејства *PEG-IFN* и *RBV* често захтевају да се дозе лекова смање или да се терапија привремено обустави, што се лоше одражава на крајњи исход лечења болесника [18-21].

Савремени терапијски протоколи су неефикасни код великог броја болесника. Ускоро се, међутим, очекује регистрација нових лекова, инхибитора протеазе (телепревер и боцепревер), који ће се користити заједно са стандардном терапијом. Од будуће троструке терапије очекује се пораст *SVR* и код раније нелечених и код болесника са *G1* *HCV* инфекцијом који су неуспешно лечени стандардном терапијом.

ЦИЉ РАДА

Циљ студије био је да се на основу постизања *SVR* процени ефикасност примене *PEG-IFN α-2a* и *RBV* код болесника са ХХЦ у Србији према: полу, старости, трајању инфекције, степену фиброзе јетре, генотипу, нивоу базалне виремије, начину инфицирања, примљеној дози лекова (пуна или редукована), прекидима терапије, подношљивости и појави нежељених ефеката терапије.

МЕТОДЕ РАДА

У ову отворену, неинтервентну студију праћења ефикасности и сигурности примене *PEG-IFN α-2a* и *RBV* у лечењу болесника са ХХЦ, која је трајала од априла 2006. до децембра 2009. године, укључено је укупно 176 болесника из осам референтних центара Србије. Критеријуми за укључивање болесника у истраживање били су: старост 18-65 година, анти-*HCV* позитивни дуже од шест месеци, ниво *HCV* РНК у серуму већи од 400 IU/ml, компензована болест јетре (*Child-Plugh A*), примена контрацептивних средстава за особе у генеративном периоду током примене терапије и 24 недеље по престанку лечења и писани пристајак болесника.

Студија је изведена према правилима добре клиничке праксе и у складу с принципима Хелсиншке декларације. У испитивање нису могли да буду укључени: болесници преосетљиви на *PEG-IFN*, труднице и дојиле, болесници с неутропенијом ($<1500/mm^3$), тромбоцитопенијом ($<90000/mm^3$), анемијом (хемоглобин $<120 g/l$), *HBV* или *HIV* коинфекцијом, декомпенованим болешћу јетре (*Child-Plugh B* или *C*), са сумњом на малигне болести, који су на имunosupресивној терапији, с обољењима јетре независно од *HCV* инфекције, с тешким плућним, срчаним, психијатријским или неуролошким обољењима, аутоимунским болестима, с лоше контролисаним дијабетесом, са злоупотребом наркотика и алкохола. Комплетни подаци са завршеном терапијом и клиничким праћењем 24 недеље после лечења добијени су код 147 болесника од 176 укључених у студију.

Дијагноза ХХЦ је постављена на основу уобичајених клиничких, биохемијских, вирусолошких и ултразвучних испитивања, а потврђена хистопатолошким налазом ткива јетре. Биопсија јетре је урађена код 168 болесника (95,45%) и одређен је степен активности и фиброзе јетре према систему *METAVIR*. Сви болесници су тестирану на: анти-*HCV* (*ELISA*), ниво *HCV* РНК (квантитативни *PCR* тест), генотип *HCV* (специфична *PCR* техника), *HBsAg*, анти-*HBs*, анти-*HBc* и анти-*HIV* антитела (*ELISA*) у серуму. Током примене терапије и 24 недеље по завршетку лечења болесници су контролисани клинички и лабораторијски на стандардан начин. Виремија је мерена пре почетка и на крају терапије (после 24 недеље за *G2/3*, односно после 48 недеља за *G1/4* од почетка лечења), те након 24 недеље клиничког праћења по завршетку лечења.

Код болесника који су били *HCV* РНК (*PCR*) негативни и на крају терапије и на крају клиничког праћења постигнут је *SVR*. Међутим, код болесника који су у оба ова периода *HCV* РНК (*PCR*) позитивни, *SVR* није постигнут. Ако су болесници на крају примене терапије негативни, а после 24 недеље клиничког надгледања позитивни на *HCV* РНК (*PCR*), значи да је дошло до релапса.

Сви болесници су лечени стандардном терапијом: *PEG-IFN α-2a* и *RBV*. Доза *PEG-IFN α-2a* је била иста за све болеснике – 180 μg недељно, дата поткожно. Трајање терапије и доза *RBV* зависили су од генотипа *HCV* и телесне масе болесника. Код болесника са *G2/3* терапија је трајала 24 недеље, а доза *RBV* је била иста за све – 800 mg дневно, перорално. Међутим, код болесника са *G1/4* терапија је трајала дуже – 48 недеља, а доза *RBV* је била 1200 mg дневно код болесника тежих од 75 kg, а 1000 mg дневно код оних чија је телесна маса била до 75 kg, а давана је перорално.

Анализа је урађена груписањем болесника пре почетка терапије према генотипу (*G1/4* према *G2/3*), степену фиброзе (*F0-F2* према *F3, F4*) и нивоу *HCV* РНК ($\leq 400.000 IU/ml$ према $>400.000 IU/ml$) у серуму. Примарни параметар ефикасности био је проценат болесника с негативним налазом *HCV* РНК после 24 недеље од завршетка терапије. Секундарни параметар

ефикасности био је проценат болесника с негативним налазом HCV РНК на крају лечења. Појава нежељених ефеката терапије брижљиво је откривана, праћена и коригована. Код хематолошких поремећаја, као што су неутропенија и тромбоцитопенија, смањена је доза PEG-IFN, док је код анемије смањена доза RBV. Код израженијих хематолошких поремећаја терапија је привремено обустављана до опоравка функције коштане сржи.

Статистичке анализе ефикасности терапије су рађене по принципу *per protocol* код 147 болесника са завршеним периодом клиничког праћења. Вршено је израчунавање аритметичке средине и стандардне девијације, а коришћени су и χ^2 -тест, Студентов *t*-тест и Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) *U*-тест. Чиниоци који могу да утичу на постизање SVR – пол и старост болесника, трајање болести, степен базалне виремије, генотип, степен фиброзе, ранија терапија, смањење дозе PEG-IFN α -2a, RBV или оба лека и привремена обустава терапије – процењени су анализом мултиваријантне логистичке регресије.

РЕЗУЛТАТИ

Од укупно 176 болесника укључених у студију, целокупни подаци о завршетку лечења и клиничком праћењу 24 недеље по престанку примене терапије добијени су за 147 болесника (83,5%), док су за 29 болесника (16,5%) подаци недостајали. Анализа ефикасности и сигурности терапије обухватила је, дакле, према предвиђеном протоколу, 147 болесника. Сви испитивани и лечени болесници су испуњавали све критеријуме за примену терапије. Ни код једног болесника није доказана HBV или HIV инфекција. Одлике болесника приказане су у табели 1.

Међу испитаницима више је било мушкараца и особа старијих од 40 година. У групи испитаника са G1/4 било је 121 (68,8%) болесника, а у групи са G2/3 било је 40 (22,7%) болесника (Табела 2). Најчешћи је био генотип G1, а најређи G4 (~5%). Међу мешовитим генотиповима (8,5%) увек је био заступљен G1 са неким другим генотипом, па је лечење било исто као за групу болесника са G1/4. Испитаници са G1/4 у просеку су били стари $43,46 \pm 12,12$ година, док су испитаници са G2/3 у просеку имали $36,95 \pm 10,52$ године; дакле, били су млађи. Утврђена је статистички значајна разлика у погледу животног доба болесника према генотипу HCV. HCV инфекција код болесника са G1/4 у просеку је трајала $4,25 \pm 4,00$ године, док је код болесника са G2/3 трајала $3,45 \pm 3,33$ године.

Најчешћи начин инфекције биле су трансфузије крви и интравенска примена наркотика. Код већине болесника (68,2%) инфекција је трајала дуже од пет година пре почетка терапије (Табела 2).

Просечан ниво HCV РНК у серуму пре почетка примене терапије био је $595975,56 \pm 718555,56$ IU/ml за G1/4 и $603580,37 \pm 758706,29$ IU/ml за G2/3. У трајању HCV инфекције и степену базалне виремије није било ста-

тистички значајне разлике међу посматраним групама болесника. Просечна активност аминотрансфераза (ALT) пре почетка терапије била је $108,71 \pm 82,27$ IU/l за G1/4, односно $122 \pm 66,94$ IU/l за G2/3. Ни у погледу активности овог параметра пре и после терапије није било статистички значајне разлике између испитаника две групе. Међутим, утврђене су значајно ниже вредности ALT после терапије код болесника са SVR

Табела 1. Одлике болесника на почетку студије (N=176)

Table 1. Patients characteristics at baseline (N=176)

Параметар Parameter		Број болесника (%) Number of patients (%)
Пол Sex	Мушки Male	116 (65.9)
	Женски Female	60 (34.1)
Старост (године) Age (years)	≤40	70 (39.8)
	>40	106 (60.2)
Начин инфекције Mode of infection	Транфузија Transfusion	51 (28.9)
	I.v. наркоманија IV drug users	50 (28.5)
	Сексуални контакт Sexual contact	3 (1.7)
	Медицинске интервенције Medical intervention	3 (1.7)
	Тетоважа Tattoo	2 (1.1)
	Професионални ризик Professional risk	4 (2.3)
	Непознато Unknown	51 (28.9)
	Дијализа/остало Dialysis/other	12 (6.9)

Табела 2. Генотип HCV и трајање инфекције (N=176)

Table 2. Genotype of HCV and duration of infection (N=176)

Параметар Parameter		Број болесника (%) Number of patients (%)
Генотип Genotype	1/4	121 (68.8)
	2/3	40 (22.7)
	Мешовити Mixed	15 (8.5)
Трајање инфекције (године) Duration of infection (years)	≤5	120 (68.2)
	>5	56 (31.8)

Табела 3. Стадијум фиброзе јетре (одређен према систему METAVIR)

Table 3. Liver fibrosis stage (by METAVIR system)

Параметар Parameter	Број болесника (%) Number of patients (%)
Без фиброзе No fibrosis	12 (7.1)
Блага фиброза Minimal fibrosis	63 (37.5)
Умерена фиброза Moderate fibrosis	38 (22.6)
Тешка фиброза Severe fibrosis	25 (14.9)
Цироза јетре Cirrhosis	30 (17.9)
Укупно Total	168 (100.0)

у односу на оне без SVR. Резултати биопсије пре почетка лечења показали су да је без фиброзе (F0) било 12 (7,1%) испитаника, док су тешка фиброза (F3) и цирроза (F4) дијагностиковане код укупно 55 (32,73%) болесника (Табела 3).

Без обзира на генотип болесника, SVR је постигнут код 116 испитаника (78,9%), релапс је настао код 22 (15%), док је без одговора на терапију било девет болесника (6,1%).

Успех на крају терапије, непостојање HCV РНК у серуму, постигнут је код 83,5% болесника са G1/4 и 90,6% болесника са G2/3. SVR је постигнут код 79,1% болесника са G1/4 и 78,1% са G2/3, а статистички значајне разлике међу групама није било.

SVR код болесника који су примили пуне дозе оба лека, без прекидања терапије, био је већи: 87,5% за болеснике са G1/4 и 100% за болеснике са G2/3. Пуна доза оба лека показала се високо статистички значајним фактором постизања успеха лечења без обзира на генотип ($p < 0,001$). Поређењем SVR у групи болесника који су примили пуне дозе оба лека са испитаницима који су примили мање од 60% преписане дозе, уочава се високо статистички значајна разлика ($p < 0,001$). Ако се посматра SVR болесника код којих терапија није обустављена, независно од дозе лекова, код болесника са G1/4 SVR је постигнут код 74,3% њих, а код болесника са G2/3 код 77,8%. Насупрот томе, у групи испитаника са G1/4 код којих је дошло до прекида примене терапије SVR је постигнут код само 20,4% болесника. Подаци за болеснике са G2/3 који су имали прекиде терапије нису разматрани због малог броја испитаника (свега три).

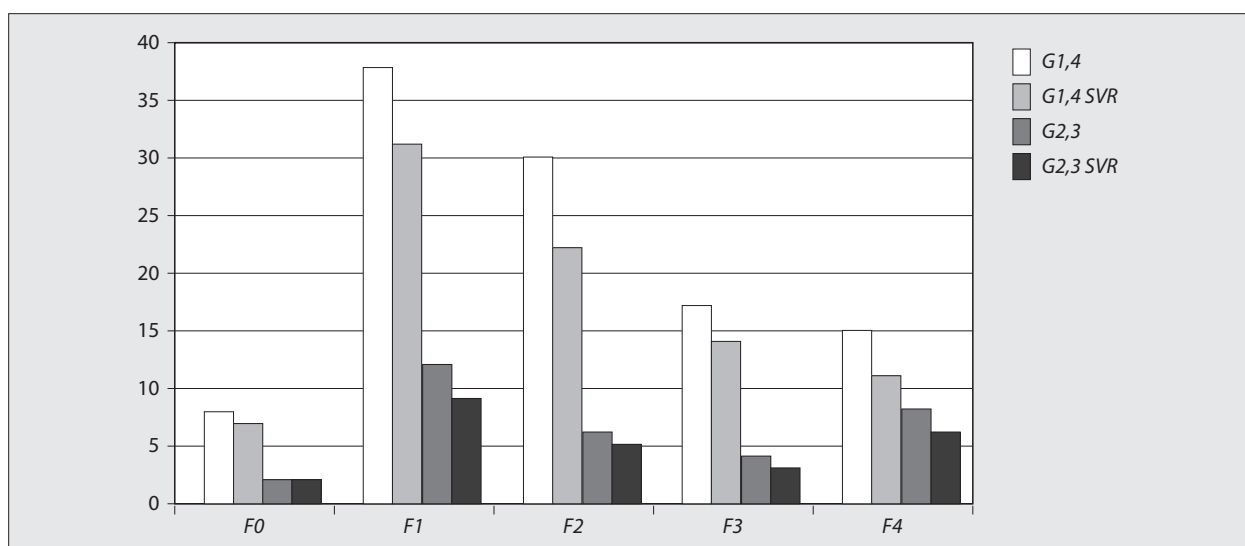
Проценат постигнутог SVR код болесника с мањим степеном фиброзе био је знатно бољи него код болесника с одмаклом фиброзом, односно цирозом јетре (Графикон 1).

Од 19 болесника који су раније безуспешно лечени рекомбинантним алфа-2, SVR је постигнут само код једног болесника.

Табела 4. Нежељена дејства терапије код болесника с хроничним хепатитисом Ц који су примали пегинтерферон α -2а и рибавирин
Table 4. Side effects of therapy in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon α -2a and ribavirin

Нежељена дејства Side effects	Број болесника (%) Number of patients (%)
Синдром сличан грипу "Flu like" syndrome	75 (42.6)
Умор Fatigue	75 (42.6)
Губитак телесне масе Weight loss	64 (36.4)
Губитак апетита Loss of appetite	45 (25.6)
Депресија Depression	45 (25.6)
Анемија Anemia	38 (21.6)
Алопеција Alopecia	36 (20.4)
Осип, свраб Rash, pruritus	26 (14.8)
Главобоља Headache	25 (14.2)
Гранулоцитопенија Granulocytopenia	24 (13.6)
Раздражљивост Irritability	21 (11.9)
Несаница Insomnia	20 (11.4)
Кашаљ Cough	17 (9.7)
Гастроинтестинални поремећаји Gastrointestinal disorders	17 (9.7)
Црвенило на месту инјекције Injection site erythema	15 (8.5)
Дисфункција штитасте жлезде Thyroid dysfunction	12 (6.8)
Аутоантитела Autoantibodies	9 (5.1)
Тромбоцитопенија Thrombocytopenia	6 (3.4)

Подношљивост лекова је била добра. Нежељена дејства терапије забележена су код укупно 45,9% болесника (50,8% са G1/4 и 29,7% са G2/3). Најчешће забележена нежељена дејства била су: синдром сличан грипу, губитак апетита, губитак телесне масе, несаница, осе-



Графикон 1. Стопа стабилног вирусолошког одговора према степену фиброзе јетре код свих генотипова HCV
Graph 1. Sustained virologic response rates according liver fibrosis grade before therapy in all HCV genotypes

ћај умора, блажи степен депресије, хематолошки поремећаји, алопеција и осипа или свраб коже (Табела 4). Терапија због нежељених ефеката ретко је и само привремено прекидана.

Мултиваријантном логистичком регресијом издвојени су фактори који су могли утицати на неуспех лечења који је означен позитивним налазом HCV РНК (PCR) на крају терапије и поновним налазом HCV РНК (PCR) у серуму након 24 недеље клиничког праћења: старост преко 40 година ($p=0,013$), постојање тешке фиброзе, односно цирозе на биопсији јетре пре почетка примене терапије и недовољна доза RBV ($p<0,001$).

ДИСКУСИЈА

Овом студијом обухваћено је 176 особа са ХХЦ и компензованом цирозом јетре. Подаци *per protocol* о целокупном лечењу и клиничком надгледању 24 недеље по завршетку примене терапије добијени су за 147 болесника (83,5%), који су даље и разматрани. Делотворност терапије је процењивана на основу постизања SVR, односно искорењивања HCV. Скорашње студије су показале да је постизањем SVR могуће спречити напредовање болести у цирозу и хепатоцелуларни карцином, довести до регресије фиброзе, односно цирозе, спречити настанак екстрахепатичних манифестација, побољшати квалитет и продужити живот болесника, те спречити ширење HCV инфекције [14]. Многе студије су доказале ефикасност стандардне терапије [4, 7, 8-15, 19, 22]. Ако се посматра укупан успех лечења болесника у нашој студији, без обзира на генотип, види се да је SVR постигнут код 78,9% испитаника, да је релапс настао код 15%, а да на терапију није одговорило 6,1% болесника. Узевши ове податке у обзир, може се сматрати да је успех лечења испитаника наше студије био добар. Овако добри налази могу се објаснити строгим одабиром болесника за лечење: без коморбидитета, без придружених инфекција, који углавном раније нису лечени интерфероном, добро мотивисаних за лечење, стриктним придржавањем и ретким прекидањем терапије и коректно третираним нежељеним ефектима. Уз то, код већине болесника дијагностикован је блажи степен фиброзе јетре.

Подаци из литературе указују на могућност предвиђања ефикасности терапије [15, 22]. Међу показатељима доброг успеха лечења најчешће се наводе: женски пол, инфекција настала у млађем узрасту, генотипови 2 или 3, блажи степен виремије, краће трајање инфекције, активност ALT два-три пута већа од нормалне, блажи степен фиброзе јетре (F0-F2) на биопсији јетре, са повољном кинетиком виремије (постигнут брзи или рани вирусолошки одговор) током лечења и без придружених обољења и инфекција [22]. У нашој студији било је више болесника мушког пола (65,9%), што је у складу с чињеницом да се хронична HCV инфекција чешће јавља код мушкараца него код жена [8, 9, 10]. У испитиваној групи болесника није утврђена статистички значајна разлика у погледу успеха лечења

према генотипу. Ово се можда може објаснити релативно малим бројем болесника у групи са G2/3 и слабијим придржавањем терапије, јер су у тој групи најчешће били интравенски зависници од опојних супстанци. Ми смо приказали заједно у једној групи болеснике са G1 и G4, а у другој болеснике са G2 и G3 HCV. Разлози за то су били: мали број болесника са G4, G2 и G3, исте дозе лекова, исто трајање терапије, појава нежељених ефеката и сличан ниво SVR. Међутим, скорашње студије показују да је SVR чешћи код болесника са G2 него са G3 (74% према 69%) [23, 24]. У погледу животног доба, 84 испитаника (57,1%) била су старија од 40 година. Терапија је била ефикаснија код млађих болесника, како на крају лечења, тако и после 24 недеље клиничког праћења од престанку примене терапије. Код 31,8% болесника HCV инфекција је трајала краће од пет година, а успех лечења статистички је био значајно бољи у односу на успех лечења болесника код којих је инфекција трајала дуже. То је у складу с налазима других аутора, који указују на значај правовременог откривања и адекватног лечења ХХЦ за успех терапије [1, 2, 10]. Најчешћи начини инфекције били су: интравенска злоупотреба опојних супстанци и трансфузије крви. Међутим, код 28,9% болесника начин инфекције није установљен. То указује на то да болесник можда скрива податке о потенцијалном ризику за оболевање од HCV инфекције или можда неком нама непознатом начину ширења инфекције. У нашој анализи вредности ALT на почетку терапије нису имале предиктивни значај за постизање SVR. Међутим, код болесника без постигнутог SVR ниво овог параметра се током лечења смањивао, а код болесника с постигнутим SVR нормализовао.

У погледу степена виремије утврђена је статистички значајна разлика у ефикасности терапије између две посматране групе болесника. Код испитаника са блажим степеном виремије (≤ 400.000 IU/ml) око 10% је чешће постигнут SVR у односу на болеснике са вишим степеном (>400.000 IU/ml). Патохистолошки налаз биопсијских узорака ткива јетре показао је да је код највећег броја болесника степен фиброзе јетре био нижи. Успех терапије зависио је и од степена фиброзе јетре. Разлика у успешности лечења, односно постизању SVR, између болесника са блажим степеном фиброзе (F0-F2) и болесника са вишим степеном фиброзе (F3, F4) износила је 15,2% код болесника са G1/4, односно 13,3% код болесника са G2/3.

Утицај дозе лекова на крајњи успех лечења је велик. Дејвис (Davis) и сарадници [16] су показали значајну разлику у успеху терапије ако се примени више од 80% или мање од 80% планиране терапије. SVR код наших испитаника који су примили пуне дозе оба лека и без прекидања терапије био је већи (87,5% за болеснике са G1/4 и 100% за болеснике са G2/3). Пуна доза оба лека, без обуставе примене терапије, показала се високо статистички значајним фактором за постизање успеха лечења без обзира на генотип ($p<0,001$). Поређењем SVR у групи болесника који су примили пуне дозе оба лека са испитаницима који су примили

мање од 60% преписане дозе утврђена је високо статистички значајна разлика ($p < 0,001$). Ови подаци потврђују значај примене пуне дозе *PEG-IFN α -2a* и *RBV* у предвиђеном трајању, без прекида. Модификација или пропуштање дозе, због нежељених дејстава лека, битно утиче на смањење нивоа *SVR* [18, 21]. Познат је значај примене пуне дозе *RBV* у спречавању релапса по завршетку терапије [18, 21]. Разлика у постизању *SVR* код болесника који су примили пуну дозу *RBV* и оних који су примили смањену дозу овога лека била је 19,9% за оне са *G1/4*, односно 21,7% за болеснике са *G2/3*.

Чиниоци који су могли да утичу на неуспех лечења (изостанак *SVR*) код наших болесника били су: висок степен базалне виремије и висок степен фиброзе јетре. Неуспешна терапија, без *SVR*, забележена је код 61,1% болесника с високом базалном виремијом, односно 38,9% болесника са нижом базалном виремијом. У погледу степена фиброзе, међу болесницима без постигнутог *SVR* било је 67,6% оних с одмаклом фиброзом (*F3*, *F4*), а знатно мање (32,4%) са блажим степеном фиброзе јетре (*F0-F2*). Оба податка говоре у прилог теорији да лечење треба започети што пре, док је број копија вируса мањи, односно док се фиброза јетре још није потпуно развила.

Благовремено постављена дијагноза, мотивација и боља едукација болесника о придржавању преписаног режима терапије омогућавају бољи успех лечења [17, 19]. Утврђивање основних фактора удружених с позитивним исходом терапије, односно постизањем *SVR*, бољи индивидуалан терапијски приступ и, по потреби, додавање трећег антивирусног лека стандардној терапији треба да омогуће повећање *SVR* и излечење већине болесника са ХХЦ.

Подношљивост лекова била је добра. Према подацима из литературе, тешки нежељени ефекти се јављају код 0,8% болесника, прекид терапије се бележи код 1%, модификација дозе код 6,4%, патолошки лабораторијски налази настају код 32% болесника, док се депресија јавља код 10-40% болесника с врхунцем учесталости у 12. недељи лечења [17, 20]. Међу испитаницима наше студије најчешћи нежељени ефекти били су: осећај умора, губитак телесне масе, слабији апетит, синдром сличан грипу (углавном у прве две-три недеље лечења), блажи облици депресије, опадање косе, хематолошки поремећаји и промене по кожи (свраб, оспа, црвенило на месту давања инјекције), а ретко имунолошки поремећаји и поремећај функције штитасте жлезде. Супресија коштане сржи је била реверзибилна, након престанка примене *PEG-IFN* ниво неутрофила и тромбоцита се нормализовао. Доза *RBV*, због пада нивоа хемоглобина, постепено је смањивана (200 *mg* дневно), јер је утврђено да се тиме (смањење не испод 60% од планиране количине) постиже већи *SVR* у односу на *SVR* код већег смањивања дозе овога лека. Редукција дозе *RBV* може да корелира с порастом стопе релапса [21]. За смањење умора препоручиване су ве-

жбе, за депресију психијатријски третмани, а за поремећај функције штитасте жлезде контроле и лечење код ендокринолога. Промене по кожи саниране су стероидним мастима. Хематолошки поремећаји су кориговани смањивањем дозе или привременим обустављањем примене одговарајућег лека по уобичајеној схеми.

Нежељена дејства су била честа код испитаника наше студије. Међутим, тешки нежељени ефекти, који би довели до превремене обуставе терапије, нису забележени. Болесници су ретко користили антидепресиве током лечења. Краће трајање терапије (24 недеље) болесници су знатно боље подносили, а и слабије је утицало на ниво хемоглобина у односу на лечење које је трајало 48 недеља. То показује да се могућност за развој нежељених ефеката повећава са порастом дужине терапије.

ЗАКЉУЧАК

Резултати наше студије потврђују да је терапија *PEG-IFN α -2a* и *RBV* сигурна и ефикасна у постизању *SVR* код већине болесника са ХХЦ и компензованом цирозом јетре, а да је ниво нежељених ефеката прихватљив. Успешност лечења била је повезана с применом пуних доза лекова и с непрекидном терапијом. Чиниоци који могу утицати на неуспех лечења су виши степен виремије на почетку примене терапије и одмакла фиброза, односно цироза јетре. Резултати такође показују да се успешност терапије може повећати лечењем болесника у раној фази обољења, не чекајући да се фиброза или цироза развију до одмаклих стадијума.

НАПОМЕНА

Рад је урађен у оквиру локалне клиничке студије МЛ20290. У студију је укључено осам центара из Србије: Клиника за инфективне и тропске болести Клиничког центра Србије у Београду (проф. др Милена Божић и проф. др Драган Делић), Клиника за гастроентерологију Клиничког центра Србије у Београду (проф. др Горан Јанковић), Клинички центар Војводине, у Новом Саду (проф. др Милотка Фабри и проф. др Биљана Клашња), Клинички центар у Нишу (проф. др Велимир Костић и проф. др Љиљана Константиновић), Војномедицинска академија у Београду (проф. др Дарко Ножић), Клинички центар у Крагујевцу (проф. др Зоран Тодоровић), Клиничко-болнички центар „Звездара” у Београду (доц. др Петар Сворцан) и Клиничко-болнички центар „Земун” у Београду (др Ратко Томашевић).

ПРЕЛИМИНАРНИ РЕЗУЛТАТИ ОВЕ СТУДИЈЕ САОПШТЕНИ СУ НА ДРУГОМ КОНГРЕСУ ЈУГОСЛОВЕНСКОГ УДРУЖЕЊА ЗА АНТИМИКРОБНУ ХЕМОТЕРАПИЈУ, КОЈИ ЈЕ ОДРЖАН 2-5. ОКТОБРА 2008. ГОДИНЕ У НОВОМ САДУ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36:47-56.
2. Seeff LB. The history of the „natural history” of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int*. 2009; 29(Suppl 1):89-99.
3. Massard J, Ratzu V, Thabut D, Maussalli J, Lebray P, Benhamou Y, et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2006; 44(1 Suppl):S19-24.
4. Farnik H, Mihm U, Zeuzem S. Optimal therapy in genotype 1 patients. *Liver Int*. 2009; 29(Suppl 1):23-30.
5. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008; 22:1031-48.
6. Chevaliez S, Pawlotsky JM. How to use virological tools for optimal management of chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2009; 29(Suppl 1):9-14.
7. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon α -2a i ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004; 140:346-55.
8. Božić M, Fabri M, Nožić D, Bojović K, Milošević I. Terapija hroničnog hepatitisa C – Peginterferon α -2a (Pegasys) + Ribavirin (Copegus) – rani virusološki odgovor. *Acta infectologica lugoslavica*. 2003; 8(1):41-8.
9. Fabri M, Božić M, Delić D, Ješić R, Nožić D. Lečenje hroničnog hepatitisa C peg-interferonom. *Med Pregl*. 2003; 56(9-10):427-30.
10. Delić D. Eфикасност i сигурност примене peginterferona α -2a i ribavirina kod pacijenata sa hroničnom hepatitis C virusnom infekcijom. *Med Pregl*. 2006; 59(9-10):415-9.
11. Božić M, Bojović K, Đonin-Nenezić M, Milošević I. Therapy of chronic hepatitis C in intravenous drug users – efficacy and problems. 13th International Congress on Infectious Diseases, Kuala Lumpur, Malaysia, June 19-22, 2008; Abstract No 67.003.
12. Ferenci P, Shiffman ML, Puoti M, Orlandini A, Caruntu FA, Ouzan D, et al. Baseline characteristics and on-treatment predictors of responses from real-world patient cohorts: interim results of the multinational Prophesys cohorts. 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), April 14-18, 2010, Vienna.
13. Božić M. Treatment of chronic hepatitis C: the efficacy and predictors of response to therapy. 14th International Congress of Infectious Diseases, Miami, Florida, USA, March 9-12, 2010; Abstract 0590.
14. Manns M, Lindsay KL, Gordon SC, Pockros PJ, Haeussinger D, Hadziyannis S, et al. Sustained virologic response after peginterferon α -2b and ribavirin treatment predicts long-term clearance of HCV at 5-years follow-up. *J Hepatol*. 2008; 48(Suppl 2):S300.
15. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Goncalves FL, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon α -2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol*. 2005; 43:425-33.
16. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon α -2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003; 1:645-52.
17. Cacoub P, Melin P, Ouzan D, Chousterman M, Varastet M, Rotily M, et al. Patients education improves adherence to peginterferon and ribavirin in chronic genotype 2 or 3 hepatitis C virus (HCV) infection in the real-life. 43th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), April 23-27, 2008, Milan, Italy.
18. Keating GM, Plosker GL. Peginterferon α -2a (40KD) plus ribavirin. *Drugs*. 2005; 65:521-36.
19. McHutchison JG, Dusheiko G, Schiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002; 123:1061-9.
20. Fried R, Monnat M, Seidenberg A, Oppliger R, Schmid P, Herold M, et al. Swiss multicenter study evaluating the efficacy feasibility and safety of peginterferon- α -2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C in official opiate substitution programs. *Digestion*. 2008; 78:123-30.
21. Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR, Zeuzem S, Hadziyannis S, Hamzeh FM, et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon α -2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5:124-9.
22. Alberti A. What are the co-morbidities influencing the management of patients and the response to therapy in chronic hepatitis C? *Liver Int*. 2009; 29(Suppl 1):15-8.
23. Manns M, Zeuzem S, Sood A, Lurie Y, Cornberg M, Klinker H, et al. Reduced dose and duration of peginterferon α -2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2011; 55(3):554-63.
24. European Association for the Study of the Liver; Craxi A, Pawlotsky JM, Wedemeyer H, Bjoro K, Flisiak R, Forns X, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011; 55(2):245-64.

Efficacy and Safety of Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin Treatment of Chronic Hepatitis C in the Republic of Serbia

Milena Božić^{1,2}, Ksenija Bojović¹, Milotka Fabri^{3,4}, Darko Nožić⁵, Bojan Trkulja⁶, Ivana Milošević^{1,7}

¹Clinic for Infectious and Tropical Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

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

³Clinic for Infectious Diseases, Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad, Serbia;

⁴School of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia;

⁵Clinic for Infectious Diseases, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia;

⁶Hoffmann-La Roche – Belgrade Branch, Belgrade, Serbia;

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

SUMMARY

Introduction Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the main causes of chronic liver disease worldwide. Pegylated interferon alfa-2a or 2b (PEG IFN alfa-2a or 2b) and ribavirin (RBV) represent a standard treatment of chronic hepatitis C (CHC). Sustained virological response (SVR), defined as continued undetectable HCV RNA 24 weeks after completion of treatment, is universally considered as an indicator of treatment efficacy.

Objective The aim of this study was to determine efficacy and safety of PEG IFN alfa-2a and RBV treatment in patients with CHC in Serbia.

Methods One hundred seventy-six patients with CHC were included in this multicenter trial from 8 reference centers in Serbia. The patients were treated with standard PEG IFN alfa-2a and RBV protocol. We performed the following virological testing: anti-HCV (ELISA), HCV RNK (quantitative PCR), HCV genotype (type-specific PCR), HBsAg, anti-HBs, anti-HBc and anti-HIV (ELISA). Histological activity and the degree of fibrosis were determined according to the Metavir scoring system.

Potential predictors for achieving SVR were evaluated using multivariable logistic regression analysis.

Results Of the treated patients with CHC 65.9% were male, and 60.2% of them aged over 40 years. Of the treated patients 68.2% had infection over 5 years, 63% had HCV RNA >400.000 IU/mL, 76.1% had HCV G1/4, and 60.1% had a mild to moderate liver fibrosis. SVR was achieved in 78.9% of patients (G1/4 79.1%; G2/3 78.1%). The factors that indicated a poorer efficacy of the treatment were age >40 ($p<0.05$), high basal viremia ($p=0.013$), and the reduction of PEG IFN alfa-2a and RBV doses, with interruption of therapy ($p<0.001$). Of the treated patients 45.9% had adverse affects (G1/4 50.8%; G2/3 29.7%).

Conclusion Treatment of CHC with PEG IFN alfa-2a and RBV was efficient in 78.9% of patients. The safety profile of therapy was satisfactory. Longer therapy increases the possibility of the development of adverse affects. No life-threatening adverse effects were recorded in our patients.

Keywords: chronic hepatitis C; peginterferon alfa-2a; ribavirin; sustained virological response; adverse effects

Примљен • Received: 15/06/2011

Прихваћен • Accepted: 11/08/2011

Већа доза еритропоетина за корекцију анемије код болесника с ендемском нефропатијом

Љиљана Лукић¹, Ђорђе Митровић¹, Санда Ковачевић¹, Момир Станишић¹,
Снежана Пелемиш¹, Јелица Тешић¹, Славен Вакичић¹, Љубица Ђукановић^{2,3}

¹Интернационални дијализа центар, Бијељина, Република Српска, Босна и Херцеговина;

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

³Медицински факултет Фоча Универзитет у Источном Сарајеву, Република Српска, Босна и Херцеговина

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Код болесника с ендемском нефропатијом (ЕН) који се лече хемодијализама анемија је тежа него код болесника са другим обољењима бубрега.

Циљ рада Циљ рада је био да се упореди опоравак анемије болесника са ЕН и другим болестима бубрега током лечења хуманим рекомбинованим еритропоетином (*rHuEpo*).

Методе рада Испитивање је обухватило 240 болесника који су се дуже од годину дана лечили хемодијализама, од којих је 148 са ЕН, а 92 са другим обољењима бубрега (21 са гломерулонефритисом, 20 с хипертензијом, 18 са дијабетесом, 10 с полицистичном болешћу бубрега, пет с опструктивном нефропатијом и 18 са осталим болестима). Примена *rHuEpo* је извршена према препорукама Европског водича за лечење анемије.

Резултати Болесници са ЕН били су значајно старији и ређе су користили *ACEi* од болесника са другим обољењима бубрега. На почетку студије средња вредност концентрације хемоглобина ($109,6 \pm 22,3$ g/l према $112,7 \pm 1,3$ g/l) била је статистички значајно нижа, а концентрација феритина у серуму и примењена доза *rHuEpo* ($65,4 \pm 22,3$ U/kg недељно према $57,5 \pm 22,5$ U/kg недељно) значајно виша код болесника са ЕН у односу на оне са другим болестима бубрега. Током проспективне четворомесечне студије оваква разлика у концентрацији хемоглобина и дози *rHuEpo* се одржавала. Испитивањем брзине опоравка анемије код 15 болесника са ЕН и 10 са другим болестима бубрега, који су тек започели лечење са *rHuEpo*, утврђено је да нема разлике између група у погледу овог параметра, али је доза *rHuEpo* била већа код болесника са ЕН.

Закључак Болесници са ЕН лечени хемодијализама имају тежи облик анемије од болесника са другим обољењима бубрега и потребна је већа доза *rHuEpo* за одржавање циљне концентрације хемоглобина.

Кључне речи: анемија; рекомбиновани хумани еритропоетин (*rHuEpo*); ендемска нефропатија; хемодијализа

УВОД

Ендемска нефропатија (ЕН) је породично, хронично, тубулоинтерстицијско обољење које се јавља у ограниченим подручјима Балканског полуострва. Иако је описана пре више од педесет година, етиологија болести је, упркос бројним истраживањима, и даље непозната [1]. Болест најчешће протиче без симптома, спорог је тока и данас се углавном открива у шестој деценији живота [2]. Тада се код болесника често дијагностикује већ одмакла инсуфицијенција бубрега, па они, поред тубулских поремећаја, имају и метаболичке поремећаје типичне за хроничну слабост бубрега, умерену хипертензију и анемију.

Анемија је једна од најчешћих последица хроничне инсуфицијенције бубрега која се погоршава истовремено са слабљењем функције бубрега. Данас се она успешно лечи применом хуманог рекомбинованог еритропоетина (*rHuEpo*) и других агенаса за стимулацију еритропоезе. Код болесника са ЕН који се лече хроничним хемодијализама анемија је тежа него код болесника са другим обољењима бубрега [3, 4]. Досад је објавље-

но мало радова о опоравку анемије током лечења са *rHuEpo* код болесника са ЕН на хемодијализи [4, 5].

ЦИЉ РАДА

У Интернационалном дијализа центру у Бијељини лечи се 280 болесника, а 61% су болесници са ЕН. Анализа ефикасности *rHuEpo* код болесника лечених хемодијализама у овом центру урађена је да би се: 1) упоредио опоравак анемије код болесника са ЕН и другим обољењима бубрега током примене *rHuEpo*; 2) упоредила доза *rHuEpo* потребна за корекцију анемије код болесника са ЕН и другим обољењима бубрега; 3) испитала брзина опоравка анемије на почетку примене *rHuEpo* у две одабране групе болесника.

МЕТОДЕ РАДА

Болесници

Испитивање је обухватило 240 болесника који се дуже од годину дана лече редовним хе-

Correspondence to:

Ljiljana LUKIĆ
Internacionalni dijaliza centar
Bogdana Žerajića b.b., Bijeljina
Bosna i Hercegovina
ljiljana.lukic@euromedic.ba

модијализама. Међу њима је било 148 болесника са ЕН и 92 болесника са другим обољењима бубрега (21 болесник са гломерулонефритисом, 20 болесника са хипертензијом, 18 са дијабетесом, 10 с полицистичном болешћу бубрега, пет с опструктивном нефропатијом и 18 с осталим болестима или непознатом основном болешћу). Сви су лечени бикарбонатним хемодијализама три пута недељно по четири сата. За дијализу су коришћени дијализатори с полисулфонском мембраном површине од 1,3 до 1,8 m² уз проток крви од најмање 290 ml/min и проток дијализне течности од 500 ml/min.

Да би се испитала брзина опоравка анемије на почетку примене *rHuEpo*, у студију је укључена и група од 25 болесника (15 са ЕН и 10 са другим болестима бубрега) који су лечење хемодијализама и применом *rHuEpo* започели током године која је претходила студији.

Примена *rHuEpo* (*Neorecormon, Roche*) вршена је према препорукама Европског водича за лечење анемије [6]. *RhuEpo* је даван поткожно, на крају хемодијализе, а доза је подешавана тако да се концентрација хемоглобина одржава изнад 110 g/l.

Лабораторијске анализе

Свим болесницима су једанпут месечно вршене следеће лабораторијске анализе: крвна слика методом проточне цитометрије и хемоглобин спектрофотометријском методом на анализатору *Sismex XT-2000*; концентрација уреје, албумина, глукозе у серуму спектрофотометријском методом на анализатору *Cobas C501*; концентрација креатинина у серуму Џефовом (*Jaffe*) реакцијом; концентрација гвожђа у серуму и *TIBC* колориметријском методом. Концентрација феритина и паратхормона у серуму одређивана је имунохемилуминисцентном методом на анализатору *Cobas 6000-Modular* једанпут у три месеца, као и zasiћеност трансферина. Узорци серума за све анализе узимани су непосредно пре хемодијализе средином недеље.

Индекс адекватности дијализе (*Kt/V*) израчунат је по Даугирдасовој (*Daugirdas*) [7] формули:

$$Kt/V = -\ln(R-0,008 \times t) + (4-3,5 \times R) \times UF/W;$$

где су *R* – концентрација уреје после хемодијализе/пре хемодијализе, *t* – време трајања хемодијализе, *UF* – ултрафилтрација, а *W* – телесна тежина на крају хемодијализе.

Статистичка анализа

Вредности анализираних параметара приказане су као аритметичка средина и стандардна девијација, односно као фреквенција у зависности од врсте променљиве. За поређење разлика међу групама у аритметичким срединама коришћен је Студентов *t*-тест, а за поређење фреквенција χ^2 -тест.

РЕЗУЛТАТИ

Основни подаци о болесницима наведени су у табели 1. Болесници са ЕН били су значајно старији, имали су статистички значајно мању телесну тежину и значајно мањи проценат ових болесника је лечен инхибитори-ма конвертазе ангиотензина (*ACEi*) у поређењу са испитаницима са другим обољењима бубрега. У погледу осталих одлика нису постојале статистички значајне разлике између група. Такође, код истог процента болесника обе групе откривени су маркери хепатитиса Б (5%) и Ц (11%), а сличан проценат болесника са ЕН (10%) и испитаника с осталим болестима бубрега (11%) били су пушачи.

Резултати лабораторијских анализа приказани су у табели 2. Средња вредност концентрације хемоглобина била је статистички значајно нижа, а феритина значајно виша код болесника са ЕН у поређењу са испитаницима који су боловали од других обољења бубрега. Између две посматране групе болесника није било статистички значајне разлике у погледу осталих лабораторијских параметара, као ни индекса *Kt/V*. Такође, нису откривене разлике у концентрацији електролита, алкалне фосфатазе и трансаминаза.

Када је анализирана расподела болесника према концентрацији хемоглобина, утврђено је да је међу болесницима са ЕН било статистички значајно више оних с концентрацијом хемоглобина мањом од 100 g/l, а мање оних с концентрацијом већом од 120 g/l у поређењу са болесницима друге групе (Графикон 1).

Табела 1. Основни подаци о болесницима
Table 1. Data of patients

Параметар Parameter	Болесници с ендемском нефропатијом Patients with Balkan nephropathy	Болесници са другим обољењима бубрега Patients with other kidney diseases
Број испитаника Number of patients	148	92
Број мушкараца Number of males	86 (58%)	44 (48%)
Старост (године) Age (years)	70.3±7.4	57.3±13.8*
Телесна тежина (kg) Body weight (kg)	67.5±12.3	71.0±13.5*
Лечење ХД (године) HD treatment (years)	5.9±3.8	5.9±5.0
Лечење са <i>rHuEpo</i> (месеци) <i>rHuEpo</i> treatment (months)	60.0±30.5	55.3±29.8
Број болесника са КВ болестима Number of patients with CV diseases	63 (43%)	38 (41%)
Број болесника на терапији са <i>ACEi</i> Patients on <i>ACEi</i> treatment	23 (16%)	25 (27%)*
Број пушача Number of smokers	15 (10%)	10 (11%)

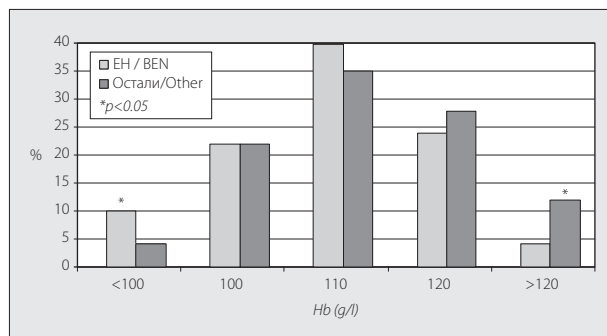
ХД – хемодијализа; *rHuEpo* – хумани рекомбиновани еритропоетин; КВ – кардиоваскуларне; *ACEi* – инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима
HD – hemodialysis; *rHuEpo* – human recombinant erythropoietin; CV – cardiovascular; *ACEi* – inhibitors of angiotensin converting enzyme
* $p < 0.05$ (Student *t*-test)
* $p < 0.05$ (χ^2 -test)

Табела 2. Поређење резултата лабораторијских анализа и индекса адекватности дијализе (Kt/V) код болесника с ендемском нефропатијом и другим обољењима бубрега

Table 2. Comparison of laboratory analysis results and index of dialysis adequacy (Kt/V) in patients with Balkan nephropathy and other kidney diseases

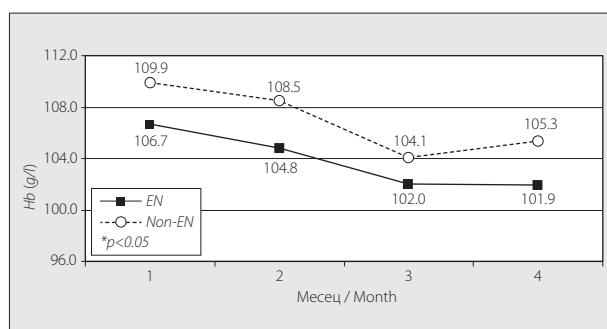
Параметар Parameter	Болесници с ендемском нефропатијом Patients with Balkan nephropathy	Болесници са другим обољењима бубрега Patients with other kidney diseases	p
Хемоглобин (g/l) Hemoglobin (g/l)	109.6±22.3	112.7±11.3	0.0001
Гвожђе ($\mu\text{mol/l}$) Iron ($\mu\text{mol/l}$)	12.0±4.1	12.7±4.4	NS
TIBC ($\mu\text{mol/l}$)	36.1±5.1	38.2±6.0	NS
TSAT (%)	32.8±10.7	33.4±10.8	NS
Феритин (ng/ml) Ferritin (ng/ml)	1010±466	891±366	0.0384
Уреа (mmol/l) Urea (mmol/l)	22.4±4.5	22.7±3.8	NS
Креатинин ($\mu\text{mol/l}$) Creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	813±191	850±167	NS
Албумини (g/l) Albumin (g/l)	41.3±3.7	41.8±3.0	NS
Паратхормон (pg/ml) Parathormone (pg/ml)	239±256	233±259	NS
Kt/V	1.37±0.23	1.40±0.31	NS

TIBC – укупни капацитет за везивање гвожђа; TSAT – zasiћеност трансферина; NS – није статистички значајно
TIBC – total iron-binding capacity; TSAT – transferin saturation; NS – not statistically significant



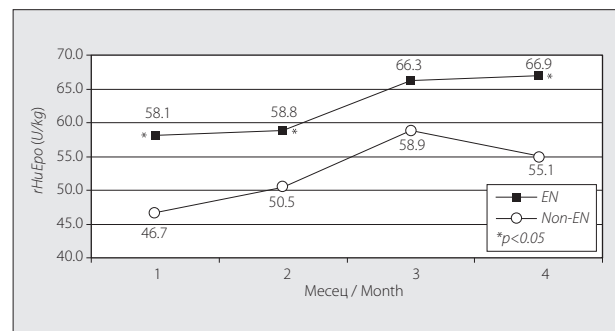
Графикон 1. Расподела болесника две испитиване групе лечених хуманим рекомбинованим еритропоетином ($rHuEpo$) према концентрацији хемоглобина (Hb)

Graph 1. Distribution of patients treated with human recombinant erythropoietin ($rHuEpo$) according to hemoglobin (Hb) level



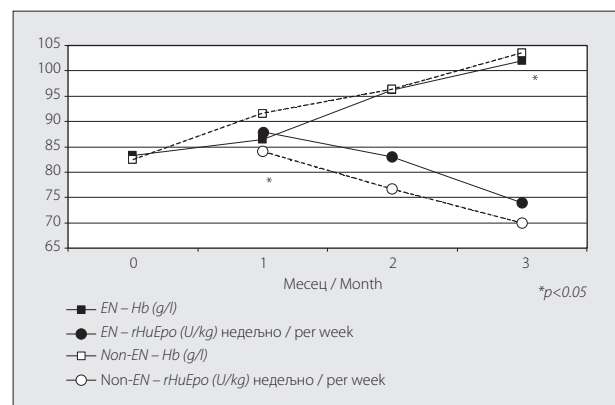
Графикон 2. Аритметичке средине концентрације хемоглобина код болесника с ендемском нефропатијом (EN) и другим обољењима бубрега (Non-EN) током четири месеца лечења применом $rHuEpo$

Graph 2. Mean hemoglobin level in patients with Balkan endemic nephropathy (EN) and other kidney diseases (Non-EN) during four months of $rHuEpo$ treatment



Графикон 3. Просечна недељна доза $rHuEpo$ примењивана код болесника с ендемском нефропатијом (EN) и другим обољењима бубрега (Non-EN) током четири месеца испитивања

Graph 3. Average weekly $rHuEpo$ doses used in patients with Balkan endemic nephropathy (EN) and other kidney diseases (Non-EN) during four months of follow-up



Графикон 4. Повећање средње вредности хемоглобина (Hb) код 15 болесника с ендемском нефропатијом (EN) и 10 болесника са другим обољењима бубрега (Non-EN) у прва три месеца лечења применом $rHuEpo$ у наведеним просечним дозама

Graph 4. Increase of mean hemoglobin level (Hb) in 15 patients with Balkan endemic nephropathy (EN) and 10 patients with other kidney diseases (Non-EN) during the first three months of treatment with $rHuEpo$ in presented average doses

Просечна доза $rHuEpo$ у тренутку испитивања била је $65,4 \pm 22,3$ U/kg недељно у групи болесника са ЕН, а $57,5 \pm 22,5$ U/kg недељно код болесника са другим обољењима бубрега, и та разлика била је статистички значајна ($p=0,0066$). На графиконима 2 и 3 приказано је мењање аритметичке средине концентрације хемоглобина и недељне дозе $rHuEpo$ у две групе болесника током четири месеца истраживања. Уочава се да се у том периоду одржавала статистички значајно нижа концентрација хемоглобина (Графикон 2) код болесника са ЕН, који су при том добијали већу дозу $rHuEpo$ (Графикон 3), у односу на испитанике са другим обољењима бубрега. Разлике у дози $rHuEpo$ биле су значајне у три од четири посматрана месеца.

Поред студије пресека, у којој су упоређени сви наведени параметри код болесника са ЕН и оних са другим обољењима бубрега, урађена је и кратка проспективна студија у којој су концентрације хемоглобина и примењене дозе $rHuEpo$ посматране током прва три месеца лечења са $rHuEpo$. На графикону 4 приказано је повећање концентрације хемоглобина првих месеци лечења наведеним дозама $rHuEpo$ код 15 болесника

са ЕН и 10 болесника са другим обољењима бубрега. Уочава се да је брзина опоравка анемије била подједнака у обе групе испитаника, али је доза *rHuEpo* била већа код болесника са ЕН, иако разлике између аритметичких средина ових доза нису биле статистички значајне.

ДИСКУСИЈА

У раду су упоређени резултати лечења анемије код 148 болесника са ЕН и 92 са другим обољењима бубрега применом *rHuEpo*. Код свих испитаника дијагностикована је терминална инсуфицијенција бубрега и лечени су редовним хемодијализама. Студија пресека је показала да је код болесника са ЕН концентрација хемоглобина значајно нижа, а да су при том лечени статистички значајно већом дозом *rHuEpo*. Ово је потврђено и у проспективној студији која је обухватила све болеснике и трајала четири месеца. Поред тога, клиничко праћење мале групе од 15 болесника са ЕН и 10 са другим обољењима бубрега који су тек започели лечење дијализама и са *rHuEpo* показало је да је брзина опоравка анемије у почетку примене *rHuEpo* подједнака у обе групе, али је у групи болесника са ЕН била потребна већа доза *rHuEpo*.

Анемија је редован пратилац хроничне инсуфицијенције бубрега и значајно утиче на квалитет живота, оболевање и смртност болесника. Иако је анемија у хроничној инсуфицијенцији бубрега вишефакторски поремећај, увођење *rHuEpo* у терапију омогућило је успешно лечење болесника [8]. Према препоруци познатих светских водича о лечењу од анемије особа с хроничном инсуфицијенцијом бубрега, циљна вредност концентрације хемоглобина коју треба постићи је 110–130 g/l [6, 9]. Просечне концентрације хемоглобина у две посматране групе биле су између 101,9 g/l и 112,7 g/l, а анализа појединачних података показала је да је код 32% болесника са ЕН и 23% са другим обољењима бубрега концентрација хемоглобина била испод циљне вредности од 110 g/l. Слични подаци добијени су и у неколико мултицентричних студија које су обухватиле велики број испитаника [10, 11]. С друге стране, недавно је предложено да се циљна вредност хемоглобина смањи на 100 или 105 g/l, односно циљни опсег прошири на 100–120 g/l [12].

Више аутора је указало на велике разлике у одговору болесника на лечење са *rHuEpo*, а због тога и на велике разлике у дози *rHuEpo* потребној да се постигне одговарајући опоравак анемије. Посебна пажња посвећена је истраживањима чинилаца који су повезани са смањеним одговором на *rHuEpo* и непостизањем циљне концентрације хемоглобина. Као значајни фактори смањеног одговора на *rHuEpo* наводе се низак садржај гвожђа у организму, старија животна доб, женски пол, коморбидитети, а посебно инфламаторне и кардиоваскуларне болести, примена *ACEi*, хиперпаратиреоидизам и хипоалбуминемија [13–16]. Поређење две групе болесника обухваћене овим истражива-

њем показало је да су испитаници са ЕН, код којих је постигнута нижа концентрација хемоглобина, једино били старији од болесника са другим обољењима бубрега, а ниједан други фактор ризика није код њих постојао у већем обиму него код друге испитиване групе. Напротив, мањи проценат болесника са ЕН је користио *ACEi*, они су имали значајно већу концентрацију феритина у серуму, а у свим другим параметрима који представљају факторе ризика за недовољан одговор на *rHuEpo* нису утврђене значајне разлике између група. Већа концентрација феритина код болесника са ЕН највероватније је последица већег броја трансфузија коју су болесници са ЕН примили пре почетка лечења хемодијализама, због већ поменуте тешке анемије, која одликује ову популацију [3]. Тешко би се могло претпоставити да је висока концентрација феритина код болесника са ЕН знак запаљења, јер ЕН није инфламаторно обољење, али ово захтева додатна испитивања, нарочито ако се имају у виду недавно објављена запажања бугарских аутора [17].

Приказани резултати су показали да је, осим разлике у животној доби болесника две испитиване групе, још једина разлика била у основном обољењу. У радовима других аутора наводи се да се слабији одговор на *rHuEpo* јавља код болесника са дијабетесом [15, 16], али нема података о томе да тај одговор зависи од других обољења бубрега. Анемија је запажена код болесника са ЕН и описана у првим радовима [18, 19], па ју је Даниловић [20] уврстио у критеријуме за дијагнозу ове болести. Ипак, већ у првим годинама истраживања ЕН неки аутори наводе да се анемија болесника са ЕН не разликује по својим особинама од анемије у хроничној инсуфицијенцији бубрега узрокованој другим обољењима ових органа [21, 22], што су потврдили и каснији радови [23, 24]. Међутим, болеснике са ЕН који се лече хемодијализама одликује тежа анемија у поређењу са болесницима са другим обољењима бубрега [4, 25]. Лечење анемије са *rHuEpo* је најефикаснија метода, али је веома мало података о примени *rHuEpo* код болесника са ЕН. Најчешће су болесници са ЕН били само један мањи део групе болесника лечених са *rHuEpo* [26, 27]. Ипак, у студији из 1994. године Ђукановићева и сарадници [5] наводе да болеснике са ЕН одликује веома брз опоравак анемије на почетку примене *rHuEpo*. У нашем раду је показано да се анемија опоравља подједнако брзо код болесника са ЕН, као и код оних са другим болестима бубрега, али су при том морале да се примене веће дозе *rHuEpo*. Према томе, за лечење од анемије болесника са ЕН потребне су веће дозе *rHuEpo* и у почетку примене *rHuEpo* и касније, током терапије одржавања, као што је то и показано овим нашим проспективним истраживањем. Како код болесника са ЕН није било више познатих фактора ризика за слабији опоравак анемије током лечења применом *rHuEpo*, то је овај слабији одговор болесника са ЕН посебност ове групе и захтева даља истраживања еритропоезе у ЕН.

ЗАКЉУЧАК

Код болесника са ЕН који се лече редовним хемодијализама бележи се тежи облик анемије него код болесника са другим обољењима бубрега и потребна је већа доза *rHuEpo* за одржавање циљне концентрације хемоглобина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Radovanović Z, Sindjić M, Polnaković M, Djukanović Lj, Petronić V, urednici. Endemska nefropatija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000.
2. Bukvić D, Janković S, Maric I, Stosović M, Arsenović A, Djukanović L. Today Balkan endemic nephropathy is a disease of the elderly with a good prognosis. Clin Nephrol. 2009; 72(2):105-13.
3. Pavlovic-Kentera V, Clemons GK, Trbojevic S, Dimkovic N, Djukanovic Lj. Erythropoietin and anemia in the progression of Balkan endemic nephropathy and other renal diseases. Nephron. 1990; 54:139-43.
4. Bukvić D. Lečenje endemske nefropatije. In: Bukvić D. Endemska nefropatija. Beograd – Lazarevac: Professional Pen Belgrade; 2004. p.95-101.
5. Djukanović Lj, Clemons GK, Ležaić V, Radmilović A, Milosavljević M, Gajić M, et al. Individual differences in the response to recombinant human erythropoietin therapy. Nefrologia. 1994; 14:316-21.
6. Locatelli F, Aljama P, Bárányi P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al; European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19(Suppl 2):iii1-47.
7. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. J Am Soc Nephrol. 1993; 4:1205-13.
8. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. Ann Intern Med. 1989; 111:992-1000.
9. KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease, 2007 update of hemoglobin target. Am J Kidney Dis. 2007; 50(3):471-530.
10. Rath T, Mactier RA, Weinreich T, Scherhag AW; on behalf of the GAIN investigators. Effectiveness and safety of recombinant human erythropoietin beta in maintaining common haemoglobin targets in routine clinical practice in Europe: the GAIN study. Curr Med Res Opin. 2009; 25:961-70.
11. Jacobs C, Frei D, Perkins AC. Results of the European Survey on Anaemia Management 2003 (ESAM 2003): current status of anaemia management in dialysis patients, factors affecting epoetin dosage and changes in anaemia management over the last 5 years. Nephrol Dial Transplant. 2005; 20:3-24.
12. Goldsmith D, Covic A. Time to Reconsider Evidence for Anaemia Treatment (TREAT) = Essential Safety Arguments (ESA). Nephrol Dial Transplant. 2010; 25:1734-7.
13. Kalantar-Zadeh K, Lee GH, Miller JE, Streja E, Jing J, Robertson JA, et al. Predictors of hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2009; 53(5):823-34.

НАПОМЕНА

Испитивања изведена у овом раду делом су финансирана средствима научноистраживачког пројекта број 19/6-020/961-216/10 Министарства науке и технологије Републике Српске.

14. Bradbury BD, Critchlow CW, Weir MR, Stewart R, Krishnan M, Hakim RH. Impact of elevated C-reactive protein levels on erythropoiesis stimulating agent (ESA) dose and responsiveness in hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24:919-25.
15. Rossert J, Gassmann-Mayer C, Frei D, McClellan W. Prevalence and predictors of epoetin hyporesponsiveness in chronic kidney disease patients. Nephrol Dial Transplant. 2007; 22:794-800.
16. de Francisco ALM, Stenvinkel P, Vaulont S. Inflammation and its impact on anaemia in chronic kidney disease: from haemoglobin variability to hyporesponsiveness. NDT Plus. 2009; 2(Suppl 1):i18-i26.
17. Karmaus W, Dimitrov P, Simeonov V, Tsoleva S, Batuman V. Offspring of parents with Balkan Endemic Nephropathy have higher C-reactive protein levels suggestive of inflammatory processes: a longitudinal study. BMC Nephrol. 2009; 10:10.
18. Danilović V, Djurišić M, Mokranjac M, Stojimirović B, Živojinović J, Stojaković P. Néphrites chroniques provoquées par l'intoxication au plomb par voie digestive (farine). Presse Méd. 1957; 65(90):2039-40.
19. Gaon J. Endemic nephropathy in Bosnia. In: Wolstenholme GEW, Knight J, editors. The Balkan Nephropathy. Ciba Foundation Study Group No. 30. London: Churchill; 1967. p.51-71.
20. Danilović V. Endemic nephropathy in Yugoslavia. In: Strahinić S, Stefanović V, editors. Endemic (Balkan) Nephropathy. Proceedings of the 4th Symposium, Niš, 1979. Niš: Institute of Nephrology and Haemodialysis; 1981. p.1-5.
21. Bruckner I, Zosin C, Lazarescu R, Stroescu F. A clinical study of nephropathy of an endemic character in the people's Republic of Romania. In: International Symposium on Endemic Nephropathy, Sofia, 1963. Sofia: Bulgarian Academy of Science Press; 1965. p.25-35.
22. Radošević Z, Horvat Z. Hematološke promene kod „endemske nefropatije“ jugoistočne Evrope. In: Endemska nefropatija. Zbornik radova II Simpozijuma o endemskoj nefropatiji, Niš, 1968. Niš: Univerzitet u Nišu; 1971. p.113-8.
23. Trnačević S, Halilbašić A, Ferluga D, Plavljanić D, Vizjak A, Duraković H, et al. Renal function, protein excretion and pathology of Balkan endemic nephropathy. I. Renal function. Kidney Int. 1991; 40(Suppl 34):S49-S51.
24. Pavlović-Kentera V, Djukanović Lj, Clemons GK, Trbojević S, Dimković N, Slavković A. Anaemia in Balkan endemic nephropathy. Kidney Int. 1991; 40(Suppl 34):S46-S48.
25. Velimirović DM. Prilog poznavanju kliničkog toka endemske nefropatije [doktorska disertacija]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1984.
26. Djukanović Lj, Ležaić V. Lečenje anemije kod bolesnika s hroničnom insuficijencijom bubrega rekombinovanim ljudskim eritropoetinom. Srp Arh Celok Lek. 1996; 124:93-7.
27. Ostrvica E, Mešić E, Ostrvica D, Delić-Custendić J, Hukić F. Effectiveness of treating the renal anemia in chronic hemodialyzed patients by epoetin alpha and beta. Med Arh. 2010; 64(1):4-6.

Higher Dose of Erythropoietin for Anemia Correction in Balkan Endemic Nephropathy Patients

Ljiljana Lukić¹, Djordje Mitrović¹, Sanda Kovačević¹, Momir Stanišić¹, Snežana Pelemiš¹, Jelica Tešić¹, Slaven Vakić¹, Ljubica Djukanović^{2,3}

¹International Dialysis Center, Bijeljina, Republic Srpska, Bosnia and Herzegovina;

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

³School of Medicine, University of East Sarajevo, Foča, Republic Srpska, Bosnia and Herzegovina

SUMMARY

Introduction Balkan endemic nephropathy (BEN) patients maintained with hemodialysis have more severe anemia than patients with other kidney diseases.

Objective The aim of the study was to compare the improvement of anemia in BEN patients and those with other kidney diseases during treatment with human recombinant erythropoietin (rHuEpo).

Methods The study involved 240 patients on regular hemodialysis for more than one year. Out of them 146 had BEN and 94 other kidney diseases (21 glomerulonephritis, 20 hypertension, 18 diabetes, 10 polycystic kidney disease, 5 obstructive nephropathy, 18 other diseases). Treatment with rHuEpo was carried out according to European guidelines for the management of anemia.

Results Patients with BEN were older and were less frequently

treated with ACEi than patients with other kidney diseases. At the onset of the study mean hemoglobin level (109.6 ± 22.3 vs. 112.7 ± 11.3 g/l) was significantly lower, but serum ferritin level and rHuEpo dose (65.4 ± 22.3 vs. 57.5 ± 22.5 U/kg/week) were significantly higher in BEN patients than in others. In prospective four months study these differences in hemoglobin levels and rHuEpo doses maintained. The rate of anemia improvement was examined in 15 BEN patients and 10 patients with other kidney diseases at the beginning of rHuEpo treatment. No difference in the rate of anemia improvement was found between the two groups but higher rHuEpo doses were used in BEN patients.

Conclusion Patients with BEN on regular hemodialysis had more severe anemia and required higher rHuEpo doses for maintaining target hemoglobin level.

Keywords: anemia; human recombinant erythropoietin; Balkan endemic nephropathy; hemodialysis

Примљен • Received: 23/02/2011

Прихваћен • Accepted: 29/06/2011

Квалитет живота и резултати лечења болесника с неметастатским карциномом простате након примене тоталне андрогене блокаде самостално и с радиотерапијом

Лела Миловановић¹, Благоје Миловановић²

Одељење онкологије, Здравствени центар, Крушевац, Србија;

Одељење гинекологије и акушерства, Здравствени центар, Крушевац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Хормонска терапија карцинома простате (КП) тоталном андрогеном блокадом (ТАБ) с радиотерапијом (РТ) или без ње примењује се, сем код метастатске болести, и код особа с неметастатским локално узнапредовалим карциномом, па и код локализоване болести.

Циљ рада Циљ овог истраживања био је да се упореде резидуални и новонастали симптоми током онколошког лечења, као и квалитет живота болесника с неметастатским КП који су лечени применом ТАБ и болесника који су уз ТАБ лечени и зрачном терапијом (ТАБ+РТ).

Методе рада Ретроспективно је током 36 месеци клинички праћено и анализирано 126 болесника с неметастатским КП. Применом ТАБ лечено је 79 болесника, а применом ТАБ и РТ 49. Анализирани су преживљавање болесника, појава метаболичког синдрома и учесталост немалигних компликација током лечења. Процењивани су симптоми уринарног тракта, дигестивног тракта и сексуалне сметње, као и опште стање здравља болесника.

Резултати До напредовања болести, односно смртог исхода дошло је код 29 болесника (23%). Болесника с високим ризиком било је више међу онима који су лечени применом ТАБ и РТ ($p=0,04$). Стопа смртности се није разликовала у испитиваним групама, што говори у прилог бољем дејству комбиноване терапије. Метаболички синдром се током терапије развио код 51,6% испитаника групе ТАБ и 55,1% испитаника групе ТАБ+РТ, а био је значајно чешћи него на почетку испитивања (ТАБ: $p=0,003$; ТАБ+РТ: $p=0,01$). Уринарне сметње су биле израженије него дигестивне сметње у обе испитиване групе. Квалитет живота болесника се поправио после почетка примене терапије, а потом се постепено погоршавао.

Закључак Оба модалитета лечења су се показала ефикасним. Терапија ТАБ+РТ је ефикаснија код болесника с високим ризиком. Током њене дуготрајне примене метаболички синдром се јавља чешће него на почетку терапије. Најзначајније је нарушен квалитет живота сексуално активних болесника.

Кључне речи: неметастатски карцином простате; тотална андрогена блокада; радиотерапија

УВОД

Лечење карцинома простате (КП) ускраћивањем андрогене хормонске потпоре тумору успешно се примењује већ дуже од педесет година. Током полувековне примене начини хормонске блокаде су се мењали: прво је постојала као изолована кастрација, а потом најчешће као тотална андрогена блокада (ТАБ), која је остварена применом кастрације и периферних антиандрогена. Кастрација је крајем двадесетог века углавном замењена применом *LHRH* агониста (медикаментна кастрација), којима се постижу исти ефекти као и након хируршке кастрације [1].

Примена хормонске блокаде доноси, међутим, значајне нуспојаве на системском нивоу, па је индикационо подручје за њену примену, стриктно гледано, сужено на метастатску болест, додатну терапију зрачењу код болесника с високим ризиком, као и смањење величине простате пре примене

брахитерапије [1]. Данашња пракса и стручно-научни радови, међутим, говоре да је андрогена блокада према учесталости одмах иза хируршког лечења чак и за локализовани КП [2, 3]. Радиотерапија (РТ) се уз ТАБ показала такође ефикасном у контроли неметастатског КП [1]. Примена ова два модалитета лечења код особа с неметастатским КП подразумева дуг развој болести и даје времена за испољавање нежељених дејстава њихове примене, пре свега, када су у питању компликације, опште здравствено стање и квалитет живота болесника.

ЦИЉ РАДА

Циљ овог истраживања био је да се упореде резидуални и новонастали симптоми током онколошког лечења, као и квалитет живота болесника с неметастатским КП који су лечени применом ТАБ и болесника који су уз ТАБ лечени и зрачном терапијом (ТАБ+РТ).

Correspondence to:

Lela MILOVANOVIĆ
Odeljenje onkologije
Zdravstveni centar
Kolubarske bitke 83
37000 Kruševac
Srbija
lela.milovanovic@yahoo.com

МЕТОДЕ РАДА

Ретроспективно је током 36 месеци (2004–2007) клинички праћено и анализирано 126 болесника оболелих од КП који су лечени у Диспанзеру онкологије Здравственог центра у Крушевцу. Код свих болесника је одређен ниво *PSA* (простата-специфични антиген), а биопсијом или трансуретралном ресекцијом простате (случајно) потврђен је КП. Сцинтиграмом или радиограмом скелета, радиограмом плућа и ултразвучним прегледом абдомена потврђен је изостанак метастатских депозита у висцералним органима и костима. Критеријуми за укључење болесника у студију били су: а) да је болест, према процени уролога, локално узнапредовала; б) да је тумор непогодан за хируршко одстрањивање због старости болесника, коморбидитета и слично; в) да нема метастатских депозита на ултразвучном прегледу абдомена и сцинтиграму скелета. Прву групу чинило је 79 болесника који су подвргнути ТАБ применом *LHRH* агониста или кастрације и ципротерон-ацетата, бикалутамида или флутамида (група ТАБ). Другу групу чинило је 47 болесника који су поред примене ТАБ лечени и радикалном зрачном терапијом, током које је на предео мале карлице примењена доза од 40 Gy, а на предео простате доза 60–65

Gy (група ТАБ+РТ). Зрачна терапија је вршена у неком од референтних радиотерапијских центара (Београд, Ниш, Крагујевац).

Најмање девет месеци од почетка ендокрине терапије код 38 болесника (30,1%) ТАБ је привремено обустављена, а настављена је када су вредности *PSA* биле најмање 4 ng/ml. Стање болести је процењивано на контролним прегледима после три месеца, шест месеци, 12, 18, 24 и 36 месеци мерењем вредности *PSA*, те ултразвучним и лабораторијским прегледом. Резултат онколошког лечења означен је као „смртни исход” или „напредовање болести” (повећање нивоа *PSA* за више од 2 ng/ml или развој удаљених метастаза, према дефиницији *ASTRO* из 2006. године [4]). Лабораторијске контроле подразумевале су одређивање нивоа глукозе, триглицерида и холестерола, степена гојазности и крвног притиска, како би се проценила појава метаболичког синдрома (према дефиницији Светске здравствене организације). Поремећај квалитета живота подразумевао је процену симптома и њиховог доживљаја у три типична домена: функције црева, мокрења и сексуалне функције. Симптоми и доживљај симптома (тегобе) процењивани су на скали од 0 до 10 (10 – највећи функционални поремећај). Опште здравствено стање болесника процењивано је на визуелно аналогној скали од 0 до 100.

Статистичка обрада добијених података урађена је применом χ^2 -теста или Јејтсовом (*Yates*) модификацијом истог теста када је број анализираних случајева био мањи од четрдесет. Узимајући у обзир образовне и културолошке особености испитаника, испитивања у другим доменима нису била изводљива.

РЕЗУЛТАТИ

Основни подаци о болесницима и својствима КП приказани су у табели 1. Од укупно 126 болесника обухваћених испитивањем, смртни исход или напредовање болести забележени су код 29 болесника (23%), тако да је испитивање завршило 97 болесника (77%). Слабо диференцираних КП било је статистички значајно више међу испитаницима групе ТАБ+РТ ($p=0,01$). Вредности *PSA* показале су да болест није напредовала ни код једног испитаника групе ТАБ, односно код само два болесника групе ТАБ+РТ, код којих се ниво овог параметра смањио испод 1 ng/ml након шестомесечног, односно дванаестомесечног клиничког праћења.

На графикону 1 приказан је број болесника који је анализиран на сваком контролном прегледу, као и број болесника с метаболичким синдромом који је постојао или се накнадно развио током клиничког праћења. Иако се на крају испитивања број болесника с метаболичким синдромом није значајно повећао ни у једној групи (са 18 на 31 у групи ТАБ, а са 12 на 16 у групи ТАБ+РТ), узимајући у обзир смањење контролисаних група, примена ТАБ са радиотерапијом или без ње значајно је утицала на појаву метаболичког синдрома (ТАБ: $p=0,01$; ТАБ+РТ: $p=0,003$).

Табела 1. Основни подаци о болесницима и својства болести
Table 1. Basic data about patients and disease characteristics

Параметар Parameter		Број болесника Number of patients		p
		Група ТАБ TAB group	Група ТАБ+РТ TAB-RT group	
Старост (године) Age (years)	<75	51	34	NS
	≥75	28	13	
Образовање Education	Основно Elementary	27	11	NS
	Средње Secondary	38	26	
	Више/високо High/university	14	10	
<i>PSA</i> * (ng/ml)	<50	42	30	NS
	≥50	37	17	
Степен диференцираности Degree of differentiation	≤7 (G1-2)	42	15	0.01
	>8 (G3-4)	37	32	
Клинички стадијум (процена) Clinical stage (assessment)	≤B	12	6	NS
	>B	67	41	
Компорбидитет/прогресија Comorbidities/progression	Васкуларни догађај Vascular events	8	5	NS
	Прогресија болести Progression of disease	14	15	
Опште стање Performance status	0.1	72	41	NS
	2	7	6	

ТАБ – тотална андрогена блокада; РТ – радиотерапија; *PSA* – простатични специфични антиген; NS – није статистички значајно

* Када су се вредности *PSA* након 6–12 месеци смањиле на испод 1 ng/ml, није било напредовања обољења код испитаника групе ТАБ и код само два болесника (10,5%) групе ТАБ+РТ

ТАБ – total androgene blockade; RT – radiotherapy; *PSA* – prostate-specific antigen; NS – not statistically significant

* In patients with *PSA* decrease below the level of 1 ng/ml after 6–12 months, there were no progressions in the TAB group and progression was confirmed in 2 patients (10.5%) only in TAB+RT group

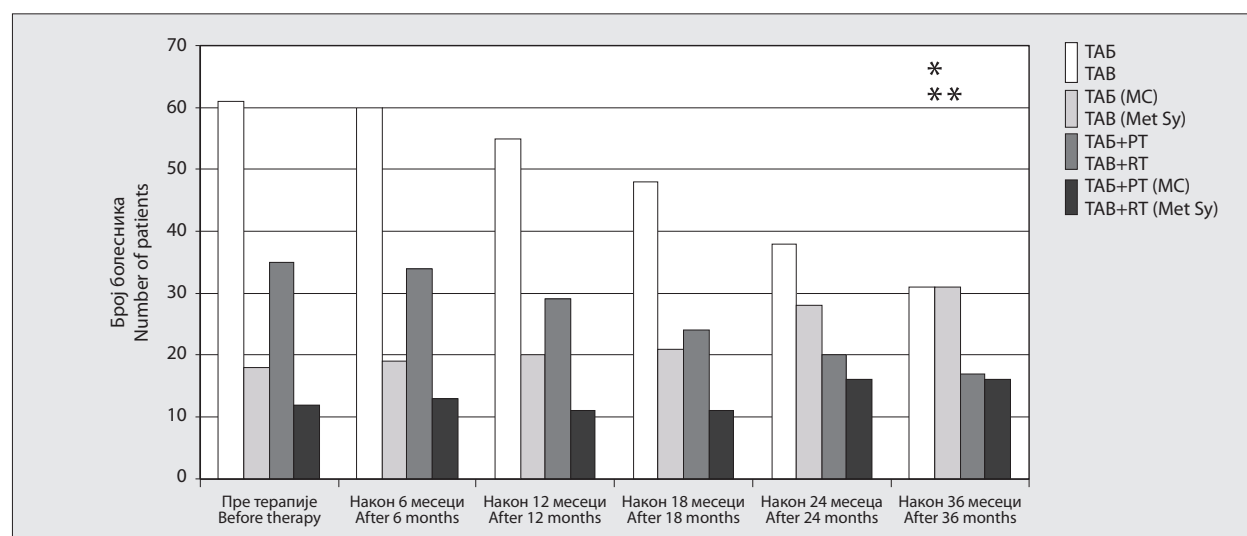
Симптоми мокрења и дигестивног тракта нису се значајно мењали током клиничког праћења осим у периоду непосредно након примене радиотерапије, с тим да су симптоми мокрења били израженији (Графикони 2 и 3). Болесници су током читавог периода испитивања имали субјективни доживљај сталног погоршања стања, што је било статистички значајно ($p < 0,05$).

Сексуална функција претрпела је највеће погоршање, што се и очекивало, али су тегобе субјективно боље подносили испитаници групе ТАБ+РТ (Графикон 4).

Након почетка терапије уочено је побољшање општег здравственог стања болесника, али се овај утицај мењао, међутим, без статистичке значајности (Графикон 5). У групи ТАБ+РТ симптоми нису испитивани током примене радиотерапије и непосредно по њеном завршетку.

ДИСКУСИЈА

Резултат онколошког лечења (смрт болесника и/или напредовање болести) није се значајно разликовао између две посматране групе болесника. Треба, међутим, узети у обзир да студија није била рандомизирана, односно да је у групи ТАБ+РТ био статистички значајно већи број болесника с високим ризиком за настајак ових компликација. Тако би се могло закључити да је током клиничког праћења од 36 месеци додатна радиотерапија, са гледишта онколошког резултата, ефикаснија и да представља рационалан избор у лечењу, посебно болесника с високим ризиком. Постоје бројне студије других аутора које оправдавају примену ТАБ и радиотерапије код болесника с високим ризиком [1, 5, 6]. Код болесника код којих су се вредно-



Графикон 1. Број анализираних болесника током клиничког праћења и појава метаболичког синдрома (МС)

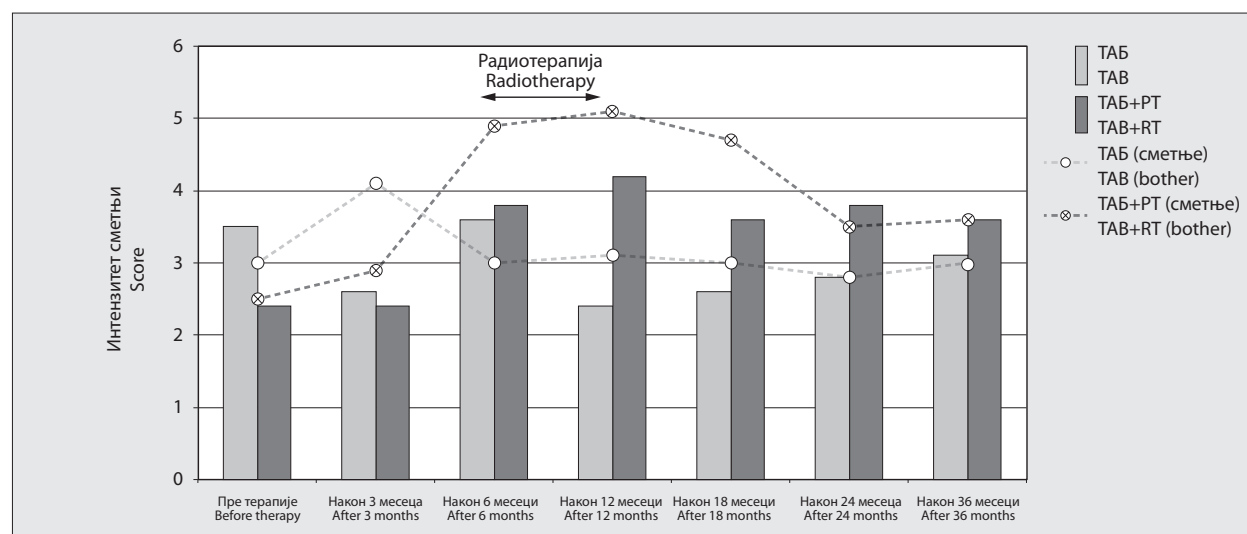
Graph 1. Number of evaluated patients and metabolic syndrome (Met Sy) appearance

* $p=0,001$ (група ТАБ – разлика у броју болесника с метаболичким синдромом на почетку и крају испитивања)

** $p=0,03$ (група ТАБ+РТ – разлика у броју болесника с метаболичким синдромом на почетку и крају испитивања)

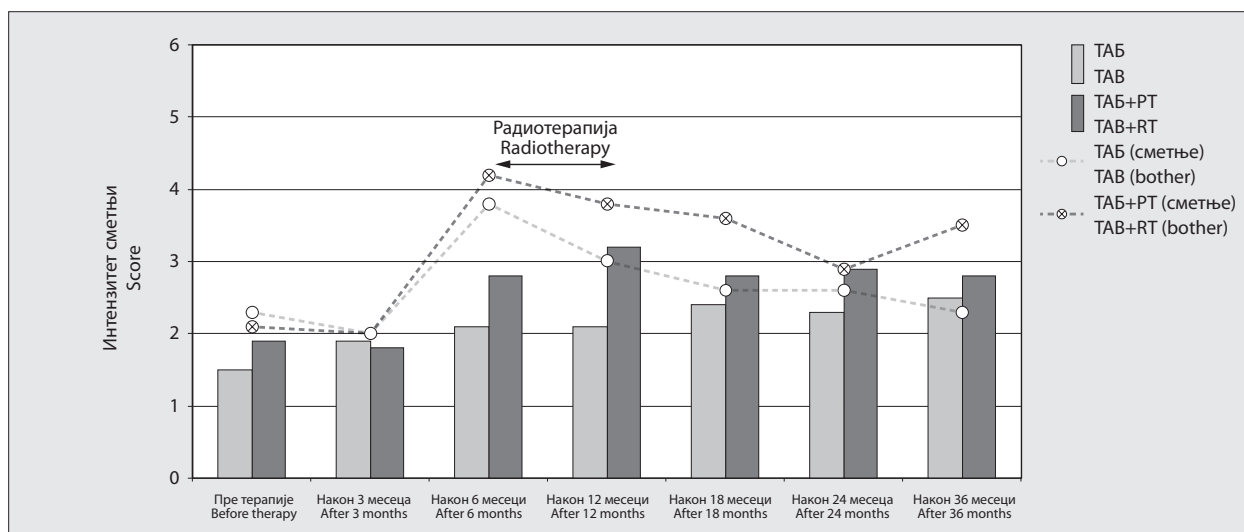
* $p=0,001$ (ТАБ група – difference in the number of patients with metabolic syndrome at the beginning and at the end of study)

** $p=0,03$ (ТАБ+РТ група – difference in the number of patients with metabolic syndrome at the beginning and at the end of study)

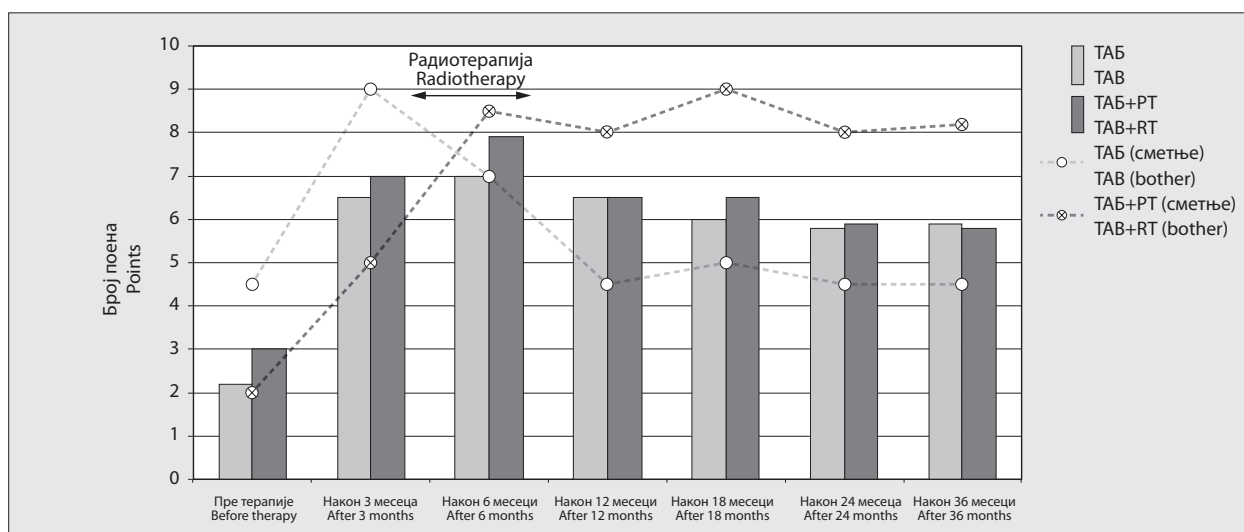


Графикон 2. Симптоми уринарног тракта и доживљај сметњи

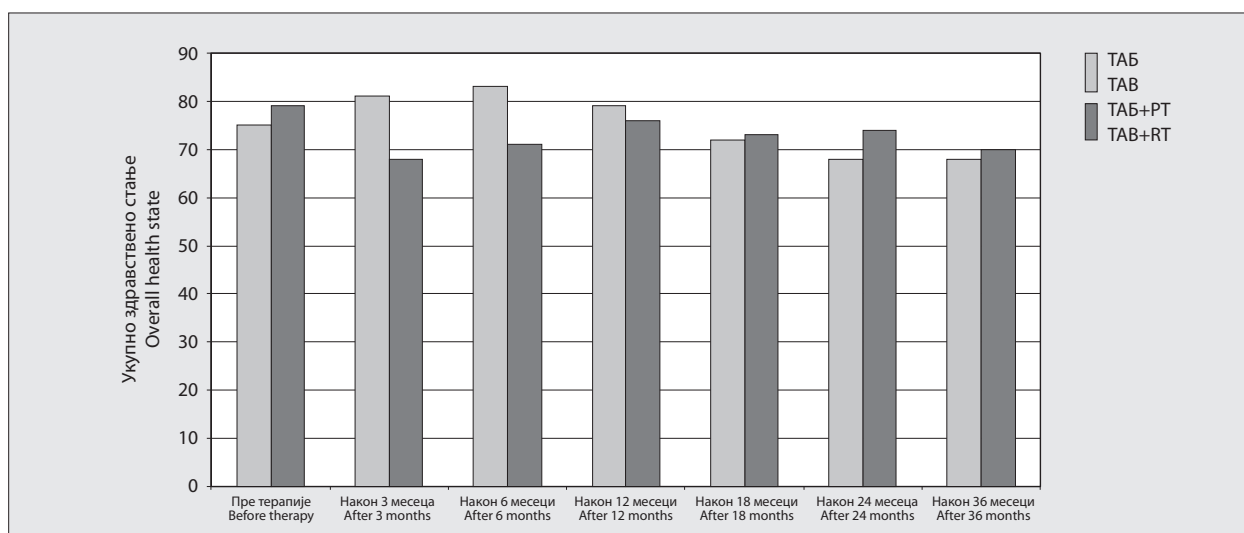
Graph 2. Urinary tract symptoms and „bother” score



Графикон 3. Симптоми дигестивног тракта и доживљај сметњи
Graph 3. Digestive symptoms and „bother” score



Графикон 4. Сексуална дисфункција и доживљај сметњи
Graph 4. Sexual dysfunction and „bother” score



Графикон 5. Опште здравствено стање болесника

Graph 5. Overall health state

Више вредности представљају боље здравствено стање болесника
Higher values represent a better overall health state of patients

сти PSA смањиле на ниво испод 1 ng/ml у периоду између шестомесечне и дванаестомесечне контроле забележено је значајно боље преживљавање након периода клиничког праћења, као и у неким другим студијама [6], па би тај параметар могао да се користи за стратификовање режима надгледања болесника. Потребно је истаћи да засад не постоје довољно јаки докази да је континуирана ТАБ, иако боља од самосталне примене LHRH агониста [7], најбоље онколошко решење, посебно код локализованих тумора (T1-T2), иако о томе постоје потврдна саопштења [8]. Скорашњи водич клиничке праксе указује на примарну употребу LHRH агониста због мањег броја компликација и цене лечења, а ефекат није слабији у онколошком смислу [9]. Уочава се да се КП јавља код болесника који су иначе склони хроничним обољењима, те да интермитентна ТАБ умањује штетна дејства и одлаже стварање хормонорезистентних ћелијских клонова, па се чини као добра алтернатива континуираној ТАБ [1].

Метаболички синдром (према дефиницији Светске здравствене организације, подразумева постојање барем три фактора ризика од следећих: хипергликемија или инсулинска резистенција, дислипидемија, трбушни тип гојазности и повишен крвни притисак) статистички се значајно чешће јављао током периода клиничког праћења болесника (нарочито после годину дана примене ТАБ) у обе испитиване групе. Скорашње студије [10, 11, 12] су показале да је низак ниво тестостерона предиктор настанка метаболичког синдрома. Хипогонадизам изазван терапијом је готово идеална подлога за његов настанак. Поред тога, низак ниво тестостерона подразумева другачију расподелу масног ткива, па утиче на трбушни тип гојазности, а према новим сазнањима, и на смањену растегљивост крвних судова и инверзију липидног профила [11].

Позната је чињеница да најмање половина болесника са КП умире од обољења немалигне природе, преваходно од кардиоваскуларних болести. Уколико постоји метаболички синдром, вероватноћа за настанак кардиоваскуларних обољења је три пута већа [10, 11, 12]. У нашем истраживању кардиоваскуларни или цереброваскуларни догађаји због којих је била потребна хоспитализација болесника догодили су се код 13 испитаника (11%). С обзиром на то да се на крају периода клиничког праћења метаболички синдром развио код скоро половине болесника, значајно би било формирати посебне режиме надгледања ове ризичне групе. Свакако да ретроспективни тип студије није омогућио детаљан увид, већ само грубо регистровање метаболичког синдрома, али је несумњиво да његова чест појава има велики потенцијал да негативно утиче на здравствено стање ових болесника.

Уринарни симптоми су дијагностиковани у обе групе испитаника и нешто чешће него дигестивни, што се и очекивало, јер се већина болесника јавила лекару због дизуричних сметњи. Код болесника групе ТАБ+РТ од уринарних симптома доминирале су иритативне сметње, које доприносе поремећају квалитета живота више него тешкоће у прањену, које су у нашој студији

биле подједнаке у обе групе испитаника. Највеће проблеме болесницима представљало је повремено или стално отицање мокраће, које је готово у свим случајевима подразумевало социјалну изолацију болесника и погоршање општег здравственог стања. Свакако је важно код ових болесника повременим ултразвучним контролама потврдити премикционо и постмикционо стање у бешици (капацитет мокраћне бешике и волумен резидуалног урина), како би се стекао бар елементарни увид у функционалност мокрења, и вршити лабораторијске контроле урина, да би се елиминисале иритативне сметње због инфекције. Таквим је прегледима код шест испитаника наше студије установљено да је инконтиненција урина последица хипердистензије бешике, те су они подвргнути уролошком лечењу. Треба напоменути и да се доживљај субјективних сметњи одликује постојањем сталног утиска да се симптоми погоршавају.

Дигестивни проблеми су били највећи након зрачења, али је то погоршање било привремено. Утисак о функционисању дигестивног тракта се, као и за уротракт, стално, али сасвим лагано погоршавао. Повремене дигестивне сметње болесници на ТАБ повезивали су с применом флутамида. Сексуална функција је статистички значајно умањена и код већине болесника *de facto* изгубљена применом ТАБ. Она је током терапије опстала у неком облику код 11 болесника, и то код седам из групе ТАБ и четири из групе ТАБ+РТ.

Подаци о утицају губитка сексуалне функције на квалитет живота су у великој мери неинформативни, јер је она постојала пре почетка терапије код око четвртине болесника, па се укупан број учесника у испитивању смањило, што је негативно утицало на поузданост добијених налаза. Губитак сексуалне функције болесници доживљавају тешко, јер њено постојање сматрају „привилегијом”. Чињеница је да се сексуална функција није сматрала примарном код наших болесника због околности у којима живе и преваходног фокусирања на онколошки исход лечења, односно дужину живота. Додатна примена радиотерапије је, према нашим резултатима, погоршала квалитет живота болесника услед губитка сексуалне функције, вероватно због природе симптома изазваних радиотерапијом.

Ове резултате није лако упоредити с налазима других аутора, јер болесници нису испитивани на исти начин, али се има утисак да се резултати крећу у истом правцу [13, 14, 15]. Значајно је напоменути да и у општој популацији ове старосне групе постоје и уринарна, и дигестивна, и сексуална дисфункција код око трећине испитаника, па се настанак свих сметњи не може увек доводити у везу с применом терапије [16].

Опште здравствено стање болесника се није значајно погоршало током лечења. Повремено побољшање које се бележи након почетка терапије, као и код других аутора [13, 14, 15], може се приписати смањењу анксиозности болесника. Најснажнији утисак о погоршању здравственог стања постојао је након акутних ефеката радиотерапије.

Ограничења ове студије, упркос релативно великом броју испитаника, јесу њен ретроспективни карактер, који је онемогућио примену екстензивних упитника о општем здравственом стању и симптомима, као и нерандомизирани избор терапијских поступака. Групе због тога нису биле подједнаке. Потребна је извесна доза резерве према униформности радиотерапијске процедуре, која није изведена у једном центру, већ у већем броју центара, и несумњиво садржи дозу индивидуализације упркос јединственој доктрини. Коначно, ТАБ, иако је примењена према истом принципу, није садржавала увек исте лекове.

ЗАКЉУЧАК

ТАБ примењена самостално и уз радиотерапију јесу ефикасни модалитети лечења особа оболелих од нематастатског узнапредовалог карцинома простате. Ниспојаве оваквог начина лечења су значајне, као што је развој метаболичког синдрома. Поремећај квалитета живота болесника свеукупно није значајан, сем код губитка сексуалне функције. Профил симптома након примене зрачне терапије значајније ремети квалитет живота болесника, него након примене ТАБ у виду монотерапије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Isbarn H, Boccon-Gibod L, Carroll RP, Montorsi F, Schulman C, Smith RM, et al. Androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: Consider both benefits and risks. *Eur Urol*. 2009; 55:62-75.
2. Barry MJ, Delorenzo MA, Walker Corkery ES, Lucas FL, Wennberg DC. The rising prevalence of androgen deprivation among older American men since the advent of prostate-specific antigen testing: a population-based cohort study. *BJU Int*. 2006; 98:973-8.
3. Cooperberg MR, Grossfeld GD, Lubeck DP, Carroll PR. National practice patterns and time trends in androgen ablation for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95:981-9.
4. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65:965-74.
5. Fransson P, Lund JL, Damber JE, Klepp O, Wiklund F, Fosså S, et al. Quality of life in patients with locally advanced prostate cancer given endocrine treatment with or without radiotherapy: 4-year follow-up of SPCG-7/SFUO-3 an open-label, randomised, phase III trial. *Lancet Oncol*. 2009; 10:370-80.
6. Nanda A, Chen MH, Moran BJ, Braccioforte MH, Dosoretz D, Salenius S, et al. Total androgen blockade versus a luteinizing hormone-releasing hormone agonist alone in men with high-risk prostate cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76:1439-44.
7. Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Arai Y, Kanetake H, Naito S, et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer. *Cancer*. 2009; 115:3437-45.
8. Raina R, Pahajani G, Agarwal A, Zippe C. Long-term effectiveness of luteinizing hormone-releasing hormone agonist or antiandrogen monotherapy in elderly men with localized prostate cancer (T1-2): a retrospective study. *Asian J Androl*. 2007; 9:253-8.
9. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason DM, Matveev V, Mottet N, et al. Guidelines on Prostate Cancer 2010. Available from: <http://www.uroweb.org>.
10. Braga-Basaria M, Dobs SA, Muller CD, Carducci AM, John M, Egan J, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol*. 2006; 24:3979-83.
11. Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, Lamberts SW, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:2618-23.
12. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*. 2004; 27:1036-41.
13. Potosky A, Knopf K, Clegg L, Albertsen CP, Stanford JL, Hamilton SA, et al. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the prostate cancer outcomes study. *J Clin Oncol*. 2001; 19:3750-7.
14. Penson FD, Rossignol AF, Sartor AO, Scardino TP, Abenhaim LL. Prostate cancer: Epidemiology and health-related quality of life. *Urology*. 2008; 72(Suppl 6A):3-11.
15. Korfage IJ, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Madalinska JB, Kirkels WJ, Habbema JD, et al. Five-year follow-up of health-related quality of life after primary treatment of localized prostate cancer. *Int J Cancer*. 2005; 116:291-6.
16. Litwin MS. Health related quality of life in older men without prostate cancer. *J Urol*. 1999; 161:1180-4.

Quality of Life and Results of Total Androgen Blockade Alone and with Radiotherapy in the Treatment of Nonmetastatic Prostate Cancer

Lela Milovanović¹, Blagoje Milovanović²

¹Oncology Department, Health Center "Kruševac", Kruševac, Serbia;

²Department of Gynecology and Obstetrics, Health Center "Kruševac", Kruševac, Serbia

SUMMARY

Introduction Hormonal treatment of prostate cancer (CaP) in the form of total androgen blockade (TAB) with or without radiotherapy is applied in metastatic disease and in patients with nonmetastatic and localized disease as well.

Objective The aim of the study was to compare oncological results, residual and newly developed symptoms during treatment and the quality of life in patients with nonmetastatic CaP treated by using TAB and in a group treated both with TAB and radiotherapy (RT+TAB).

Methods Retrospective analysis of 126 patients with nonmetastatic CaP was performed. Follow-up was 36 months. Seventy-nine out of 126 patients were treated with TAB alone and 47 with TAB and radiotherapy (TAB+RT). Overall survival, metabolic syndrome appearance and the frequency of nonmalignant complications during treatment were analyzed. Urinary, digestive and sexual symptoms were analyzed, as well as the overall health condition of the patients.

Results Fatal outcome and/or disease progression occurred in

29 out of 126 patients (23%). High risk patients were significantly more frequent in the TAB+RT group ($p=0.04$). Mortality rate was not different in both groups indicating that better results of treatment were achieved in patients treated with TAB+RT. Metabolic syndrome appeared in 51.6% of TAB patients and in 51.1 of TAB+RT patients, and was significantly more frequent at the end of the follow-up than at the beginning of the treatment ($p=0.003$ in TAB and $p=0.01$ in TAB+RT group). Urinary symptoms were more frequent than digestive symptoms in both groups. The quality of life was slightly improved after the beginning of therapy to be followed by the tendency of gradual decrease.

Conclusion Both modalities of treatment were efficient. Therapy TAB+RT was more efficient in high risk patients. Metabolic syndrome was more frequent after a long-term administration of therapy than at the beginning. The quality of life was the most affected in sexually active patients.

Keywords: nonmetastatic prostate cancer; total androgen blockade; radiotherapy

Примљен • Received: 14/09/2010

Ревизија • Revision: 26/06/2012

Прихваћен • Accepted: 27/06/2012

Ефикасност фентиконазола у лечењу вагиналне кандидијазе

Биљана Живаљевић¹, Илија Голубовић², Јелена Сератлић³, Петар Николић³, Душан Симић³, Ивица Магдић⁴, Снежана Марић-Крејовић⁵, Данијела Марковић-Кнежевић⁶, Снежана Крсмановић⁷

¹Приватна гинеколошка ординација „Биљана”, Београд, Србија;

²Клиничко-болнички центар „Др Драгиша Мишовић”, Београд, Србија;

³Диспансер за жене, Дом здравља, Ниш, Србија;

⁴Диспансер за жене, Дом здравља, Крагујевац, Србија;

⁵Диспансер за жене, Дом здравља, Ариље, Србија;

⁶Диспансер за жене, Дом здравља, Ужице, Србија;

⁷Приватна гинеколошка ординација „Фемина”, Пожега, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Некомпликована вулвовагинална кандидијаза јавља се код око 75% жена у репродуктивном периоду. Најчешћи узročник је гљивица *Candida albicans* (85-95%), затим *C. glabrata*, а ретко *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis* итд.

Циљ рада Циљ рада био је да се испитају ефикасност и безбедност вагиналне примене фентиконазола у лечењу жена с вагиналном кандидијазом.

Методе рада Терапијско дејство лека фентиконазола од 600 mg у облику једне вагиналне капсуле посматран је на 417 жена старости 16–67 година у пет центара на територији Србије. Код свих жена је пре почетка терапије прегледом вагиналног бриса потврђена вагинална кандидијаза. На основу резултата анализа и пратећих симптома 7. и 28. дана од примене терапије, посматран је резултат лечења. Првог дана након примене лека испитанице су путем упитника бележиле субјективни осећај повлачења симптома и евентуалне нежељене реакције у периоду до првог контролног прегледа.

Резултати На контролном прегледу након седам дана примећено је статистички значајно смањење симптома. Код 385 жена забележен је негативни вагинални брис на кваснице и бластоспоре квасница. Потреба да се терапија понови у првих седам дана била је код 84 жене, због одржавања симптома или позитивног вагиналног бриса. После 28 дана потпуно су излечене 392 жене, клиничко побољшање је утврђено код осам жена, стање без промена је забележено код 16, а свега код једне жене дошло је до погоршања стања. Нежељене реакције су се јављале ретко, најчешће у виду благо израженог црвенила вулве и вагине и благог пецкања које је трајало свега неколико дана.

Закључак Резултати истраживања су потврдили добру ефикасност и безбедност фентиконазола у терапији вагиналне кандидијазе.

Кључне речи: вагинална кандидијаза; лечење; симптоми; свраб; вагинална секреција; вагинални брис

УВОД

Вагиналне инфекције код жена у репродуктивном периоду су честе. Оне не угрожавају њихов живот, али могу да значајно утичу на њихово свакодневно нормално функционисање. Гљивица рода *Candida* заузима водеће место међу изазивачима вулвовагиналних инфекција. Сматра се да око три четвртине жена барем једном у животу има вагиналну кандидијазу, 40-45% њих има два или више пута, док 10-20% пати од рецидивантне кандидијазе [1, 2, 3]. Неки фактори ризика, као што су хормонска терапија, дијабетес мелитус тип 1, употреба антибиотика широког спектра, трудноћа, стрес и прекомерна употреба купки за интимну негу, погодују развоју гљивица рода *Candida* [4, 5, 6]. Оне, осим што доводе до нелагодности, као што су свраб и појачана секреција, могу бити дијагностички и терапијски проблем. Одликује их често враћање инфекци-

ја, што захтева понављање лечења, па и примену оралних антимикотика.

Прва линија терапије некомпликоване вулвовагиналне кандидијазе (VVC) су локални азоли, осим у случају резистентних сојева и повећане осетљивости на ове лекове [5, 7-11].

Увођење деривата имидазола у клиничку праксу седамдесетих година двадесетог века донело је значајна побољшања у лечењу дерматомикоза, посебно инфекција које изазива врста *Candida albicans*. Фентиконазол је дериват имидазола и показује широк спектар активности на дерматофите, укључујући *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, разне сојеве *Candida* [12-15] и бактерије као што су *Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*, анаеробне G+ коке и *Streptococcus aureus* [16]. Овај лек је активан против 106 изолованих сојева гљивице *C. albicans* [17]. Фентиконазол, као и остали представници групе азола, инхибира први корак у синте-

Correspondence to:

Biljana ŽIVALJEVIĆ
Dubljanska 19, 11000 Beograd
Srbija
sin25@eunet.rs

зи ћелијске мембране гљивица, чиме спречава њихов раст и размножавање [11]. Он такође смањује синтезу ензима аспартат-протеиназе у стационарној фази *C. albicans*, те на тај начин спречава оштећење слузокоже вагине и дубље продирање кандиде кроз зид вагине, што смањује инциденцију рецидива. По томе се фентиконазол издваја од осталих лекова из групе азола [18].

Физичкохемијске особине фентиконазола омогућавају му продирање у мукозу и стварање локалних депозита активне супстанце, обезбеђујући довољно дуго деловање, до 72 сата, једном вагиналном капсулом. То обезбеђује једноставније лечење и да га пацијенткиња боље прихвати [19]. Фентиконазол делује превасходно локално и има веома мало нежељених ефеката [20].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се утврде ефикасност вагиналне примене фентиконазола у лечењу жена с вагиналном кандидијазом и појава евентуалних нежељених реакција током примене лека.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је обухватило 417 жена које су долазиле на гинеколошки преглед у приватну гинеколошку ординацију „Биљана” у Београду, Клиничко-болнички центар „Др Драгиша Мишовић” у Београду, диспанзере за жене у домовима здравља у Нишу, Крагујевцу, Ариљу и Ужицу, у приватну гинеколошку ординацију „Фемини” у Пожеги и гинеколошку амбуланту на Клиници за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије. У истраживање су укључене жене које су се јављале гинекологу због симптома запаљења вулвовагиналне регије, док је број пацијенткиња које су долазиле на рутински гинеколошки преглед био мањи. Услов за испитивање била је вагинална инфекција кандидом и постојање квасница или бластоспора квасница на нативном препарату вагиналног секрета (НПВС). Студија није обухватила труднице. Свакој испитаници је на првом прегледу узет вагинални брис за миколошку анализу, а након добијеног позитивног налаза преписан је фентиконазол од 600 mg, једна вагинална капсула. Анализирани су резултати микроскопског налаза НПВС. Са бочног вагиналног зида и из задњег форникса узиман је узорак за микроскопски преглед НПВС, који је размазиван на плочицу, на коју је на једном крају стављана кап физиолошког раствора, а на другом кап десето процентног калијум-хидроксида (КОН), и посматран при увећању од 40 пута.

Анализирана је старост жена које су имале кандидијазу. Описним оценама оцењивани су интензитет свраба и појачане секреције на пријему, а затим првог, седмог и 28. дана од примене лека, те посматрано њихово повлачење током лечења. Оцену повлачења симптома уписивао је лекар на пријему, седмог и 28. дана на основу прегледа и резултата вагиналног бриса.

Испитанице су при првом прегледу добиле упитник у којем је требало да бележе субјективан осећај повлачења симптома првог дана након примене терапије и евентуалне нежељене реакције у периоду до прве контроле, а потом га доставе свом гинекологу. Од пацијенткиња се тражило да одговоре на следећа питања: Да ли постоји свраб вулве и вагине, те уколико постоји, којег је интензитета? Да ли је секреција из вагине појачана, и ако јесте, којег је интензитета? Пацијенткиње су у упитнику бележиле и нежељене реакције (црвенило вулве, осећај печења вулве и вагине и друге) уколико се појаве, као и њихово трајање. Црвенило вулве и осећај печења вулве и вагине (који могу бити пратећи симптоми вулвовагиналне кандидијазе), ако су се јавили или појачали током и непосредно након примене лека, тумачени су као нежељена реакција на лек.

Статистичка анализа прикупљених података урађена је применом χ^2 -теста.

РЕЗУЛТАТИ

Све испитанице су разврстане према старости у следеће групе: 16–29 година – 153 жене; 30–39 година – 157 жена; 40–49 година – 79 жена; више од 50 година – 28 жена. Међу испитаницама с кандидијазом највише је било оних у репродуктивном периоду.

Од укупног броја жена, 331 (79%) је имала бар један од пратећих симптома: свраб (Табела 1) и појачану секрецију (Табела 2). Код највећег броја жена дошло је до смиривања тегоба – свраба (Табела 3) и појачане секреције (Табела 4) – већ у прва 24 сата од примене фентиконазола.

Анализа учесталости свраба (пруритуса) током периода посматрања (на пријему, првог дана, седмог и 28. дана по примени лека) показује да је дошло до значајне промене налаза од почетка праћења до последње контроле (28. дана) и да се код свих испитаница

Табела 1. Учесталост налаза свраба код испитаница на првом прегледу
Table 1. Frequency of pruritus in patients at first visit

Група Group	Свраб на првом прегледу Pruritus at first visit				Укупно Total
	Не постоји Absent	Слаб Mild	Умерен Moderate	Изражен Severe	
I	44	24	51	24	143
II	14	15	12	4	45
III	12	26	50	31	119
IV	2	1	24	23	50
V	14	34	7	5	60
Укупно Total	86	100	144	87	417

$$\chi^2=104.547(a); df=12; p=0.000$$

Групе: I – Дом здравља Ниш; II – Клиника за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије, Београд; III – Дом здравља Ужице, Дом здравља Ариље, Приватна гинеколошка ординација „Фемини”, Пожега; IV – Клиничко-болнички центар „Др Драгиша Мишовић”, Београд, Приватна гинеколошка ординација „Биљана”, Београд; V – Дом здравља Крагујевац
Groups: I – Health Center Niš; II – Clinic for Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Serbia, Belgrade; III – Health Center Užice, Health Center Arilje, Private Gynecological Practice "Femina", Požega; IV – Clinical Hospital Center "Dr Dragiša Mišović", Belgrade, Private Gynecological Practice "Biljana", Belgrade; V – Health Center Kragujevac

свраб значајно смањио (Графикон 1). Практично, на крају периода посматрања налаз свраба се не бележи готово ни у једној испитиваној групи.

Анализа налаза појачане секреције током периода посматрања показује да је дошло до значајне промене налаза од почетка праћења до последње контроле, и да се код свих испитаница секреција значајно смањила (Графикон 2). Практично, на крају периода посматрања налаз појачане секреције се не бележи готово ни у једној испитиваној групи.

Анализа промене вагиналног бриса у три посматрана времена (на пријему, 7. и 28. дана) показује да је до-

шло до значајне промене налаза од почетка праћења до последње контроле, када је код већине испитаница налаз био негативан (Графикон 3).

На првој контроли, од укупно 417 пацијенткиња, код 385 (92,3%) налаз вагиналног бриса био је негативан. Код 32 (7,7%) жене с позитивним налазом поновљена је терапија, тако да је код 24 жене вагинални брис на

Табела 2. Учесталост налаза појачане секреције код испитаница на првом прегледу

Table 2. Frequency of increased secretion in patients at first visit

Група Group	Појачана секреција на првом прегледу Increased secretion at first visit				Укупно Total
	Не постоји Absent	Оскудна Mild	Умерена Moderate	Обилна Severe	
I	4	40	68	31	143
II	9	9	18	9	45
III	0	22	71	26	119
IV	0	1	29	20	50
V	11	26	16	7	60
Укупно Total	24	98	202	93	417

$$\chi^2=87.663(a); df=12; p=0.000$$

Табела 3. Учесталост налаза свраба код испитаница првог дана након примене лека

Table 3. Frequency of pruritus in patients the next day after drug application

Група Group	Свраб првог дана по примени лека Pruritus first day after drug application				Укупно Total
	Не постоји Absent	Слаб Mild	Умерен Moderate	Изражен Severe	
I	87	35	13	8	143
II	29	14	2	0	45
III	71	33	15	0	119
IV	5	28	16	1	50
V	25	26	6	3	60
Укупно Total	217	136	52	12	417

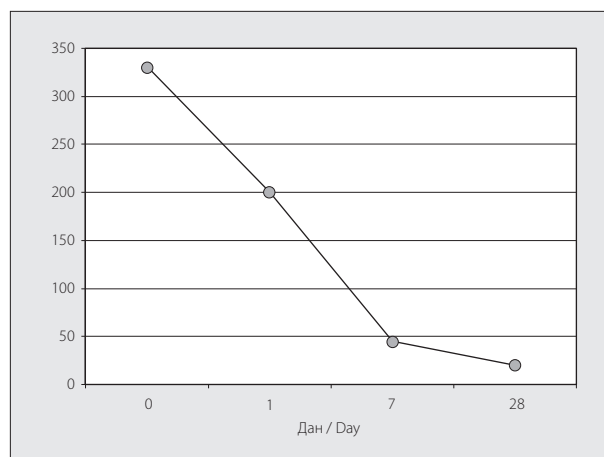
$$\chi^2=65.996(a); df=12; p=0.000$$

Табела 4. Учесталост налаза појачане секреције код испитаница првог дана након примене лека

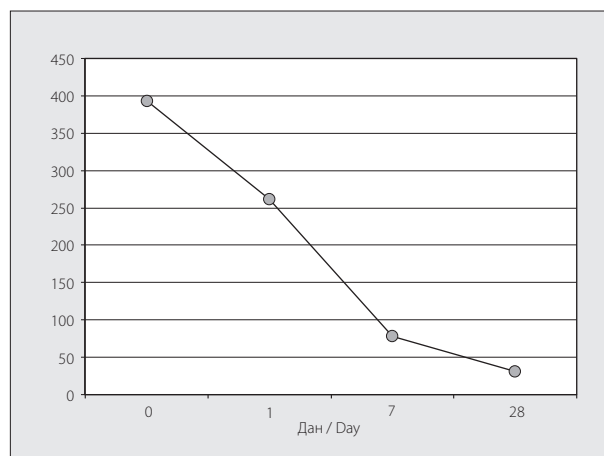
Table 4. Frequency of increased secretion in patients the next day after drug application

Група Group	Појачана секреција првог дана по примени лека Increased secretion first day after drug application				Укупно Total
	Не постоји Absent	Оскудна Mild	Умерена Moderate	Обилна Severe	
I	58	48	27	10	143
II	20	15	8	2	45
III	58	37	21	3	119
IV	1	25	24	0	50
V	18	28	12	2	60
Укупно Total	155	153	92	17	417

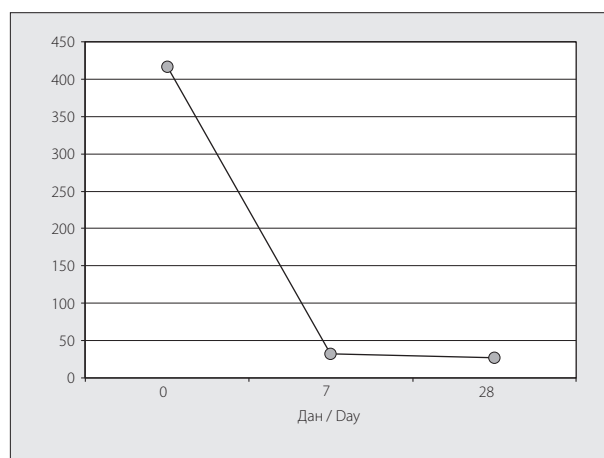
$$\chi^2=51.682(a); df=12; p=0.000$$



Графикон 1. Повлачење свраба током времена
Graph 1. Withdrawal of pruritus over time



Графикон 2. Повлачење појачане секреције током времена
Graph 2. Withdrawal of increased secretion over time



Графикон 3. Налаз вагиналног бриса током времена
Graph 3. Vaginal smear result over time

другој контроли био негативан, док је код осам жена налаз остао позитиван и после 28. дана. Код 19 жена код којих је налаз бриса на првој контроли био негативан на другој је био позитиван.

Од укупно 84 жене код којих је терапија поновљена током првих седам дана или 28. дана од почетка лечења, код 51 жене разлог понављања је био позитиван вагинални брис на кваснице или бластоспоре квасница, док су 33 жене поновиле терапију у првих седам дана због одржавања симптома. Најчешће су то биле жене из ужичког региона, којима је гинеколог, према упутству за примену лека, саветовао понављање терапије четвртог дана од примене прве дозе уколико симптоми и даље постоје.

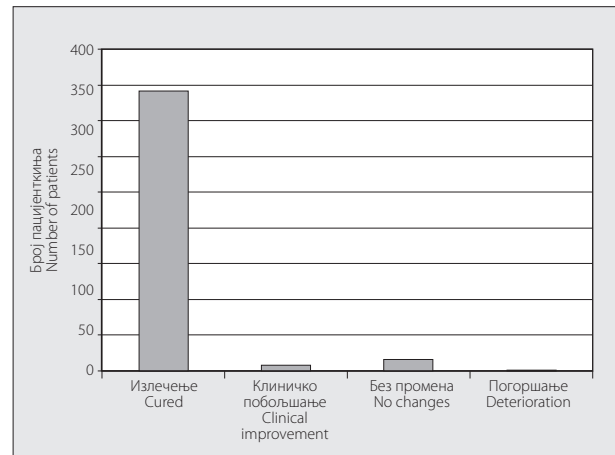
На крају периода посматрања (28. дана од почетка примене фентиконазола) потпуно излечење, тј. повлачење клиничких симптома и негативан миколошки налаз, постигнуто је код 392 жене (94%). Код осам испитаница (1,9%) примећено је клиничко побољшање (јасно повлачење симптома, али позитиван миколошки налаз), док је код 16 жена (3,8%) стање остало непромењено; код само једне болеснице забележени су погоршање симптома и позитиван миколошки налаз (Графикон 4).

Нежељене реакције на лек су се јављале ретко, и то углавном у виду благо израженог црвенила вулве и вагине (Графикон 5) и благог пецкања (Графикон 6), које је трајало свега неколико дана, док су се три испитанице жалиле на изражено пецкање и црвенило у периоду до три дана.

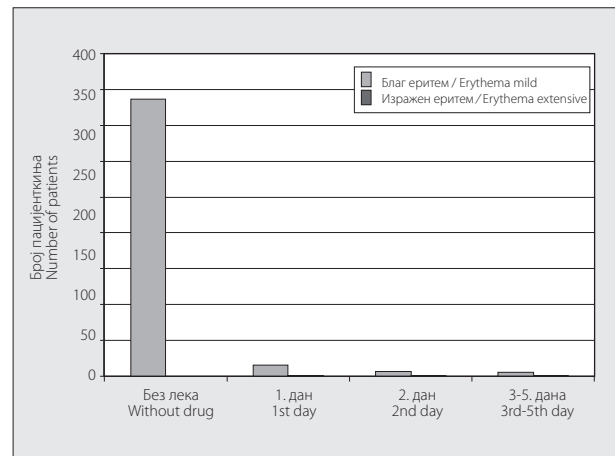
ДИСКУСИЈА

Резултати овог истраживања, које је обухватило жене с вагиналном и вулвовагиналном кандидијазом лечене вагиналном применом фентиконазола, показују да је јединична доза од 600 mg у облику меке вагиналне капсуле ефикасна и да је жене добро подносе. Добијени резултати показују да је 80% жена излечено након примене само једне вагиналне капсуле.

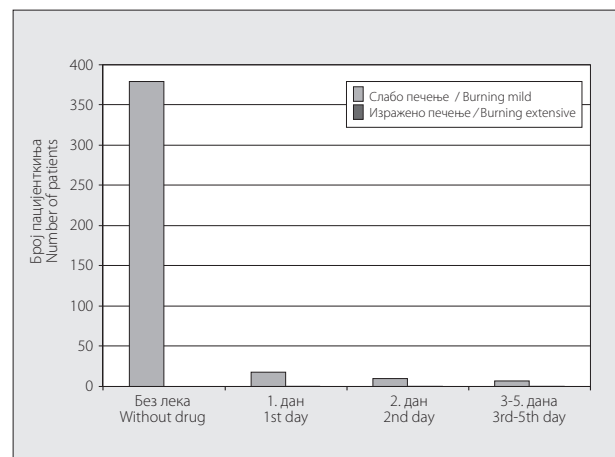
Од укупно 417 испитаница, 84 жене су поновиле терапију у првих седам дана. Од тога су 44 биле из ужичког региона (36,9% од укупног броја жена лечених у том региону), које су терапију поновиле претежно због одржавања благих симптома и након три дана од примене лека, како је препоручено у упутству за употребу лека. У осталим центрима потреба за понављањем била је свега 13,4%. Поред тога, показано је да се у првих месец дана после лечења фентиконазолом инфекција ретко поново јавља. Код 19 жена (4,56%) инфекција се поново појавила на прегледу 28. дана, док осам жена (1,9%) није одреаговало на терапију ни после поновљене дозе. Разлика у ефикасности лека према старосним групама испитаница није запажена. Показано је и да од примене лека до прве контроле након седам дана највећи број испитаница није имао никакве локалне нежељене реакције на лек, а системска нежељена дејства лека нису забележена. Ретки благи неже-



Графикон 4. Процена клиничке слике на крају периода посматрања
Graph 4. Assessment of clinical features at the end of monitoring



Графикон 5. Појава и трајање еритема након примене лека
Graph 5. Presence and duration of erythema following drug application



Графикон 6. Појава и трајање пецкања након примене лека
Graph 6. Presence and duration of burning sensation following drug application

љени ефекти, у виду црвенила и пецкања вулве и вагине, нису утицали на то да жена прекине терапију.

Ови повољни резултати у складу су с налазима претходно објављених студија [21-25]. Контролисана праћења дејства фентиконазола у лечењу дерматомикоза и *Tinea versicolor* показала су једнаку или већу ефи-

касност од обично коришћених једињења имидазола, као што су миконазол, еконазол, клотримазол и бифоназол [21]. Слични резултати су добијени и при терапији вагиналне кандидијазе у три клиничка испитивања у Енглеској и Немачкој, где је фентиконазол упоређиван с клотримазолом [22, 23]. Ефикасност и сигурност једнократне дозе фентиконазола од 600 *mg* у лечењу вагиналне кандидијазе доказана је и на основу резултата клиничког испитивања у Израелу [24]. Ови резултати су у сагласности с налазима добијеним у девет отворених, некомпаративних студија рађених на 1.123 жене с акутном или хроничном вагиналном или вулвовагиналном кандидијазом [25].

ЗАКЉУЧАК

Истраживање је показало да вагинално примењен фентиконазол у лечењу од вагиналне кандидијазе даје висок проценат излечења болесница уз веома слабе нежељене ефекте. Због своје високе ефикасности, добре подношљивости и једноставне примене, фенти-

коназол је одличан избор у лечењу жена с вагиналном кандидијазом.

ЗАХВАЛНИЦА

Искрено захваљујемо уваженој професорки др Весни Кесић, која нам је помогла при састављању протокола и упитника за праћење и надгледала испитанице које су долазиле на лечење у Клинику за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије у Београду. Њено стручно мишљење нам је веома значило. Посебно јој хвала на стрпљењу и сугестијама приликом писања рада.

Захваљујемо и др Драгану Бабићу из Института за медицинску статистику и информатику Универзитета у Београду на статистичкој обради резултата добијених истраживањем.

И на крају, хвала др Татјани Шепи и компанији Бонифар д.о.о., који су нам обезбедили податке о ефикасности фентиконазола из студија рађених ван територије Србије.

ЛИТЕРАТУРА

- Fidel PL Jr. Immunity in vaginal candidiasis. *Curr Opin Infect Dis*. 2005; 18(2):107-11.
- Kent HL. Epidemiology of vaginitis. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 165:1168-76.
- Marrazzo J. Vulvovaginal candidiasis. *Clin Evid*. 2002; 7:1784-96.
- Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet*. 2007; 369:1961-71.
- Centers for Diseases Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep*. 2006; 55(RR-11):1-94.
- Reed BD. Risk factors for Candida vulvovaginitis. *Obstet Gynecol Surv*. 1992; 47:551-60.
- Das Neves J, Pinto E, Teixeira B, Dias G, Rocha P, Cunha, et al. Local treatment of vulvovaginal candidosis: general and practical considerations. *Drugs*. 2008; 68(13):1787-802.
- Nurbhai M, Grimshaw J, Watson M, Bond C, Mollison J, Ludbrook A. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (4):CD002845.
- Quaglia MG, Donati E, Desideri N, Fanali S, D'auria FD, Tecca M. Chiral discrimination by HPLC and CE and antifungal activity of racemic fenticonazole and its enantiomers. *Chirality*. 2002; 14(5):449-54.
- Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2000; 30:662-78.
- De Bernardis F, Cassone A. Comparison of the effects of fenticonazole and econazole on the aspartic proteinase secreted by Candida albicans. *Contracept Fertil Sex*. 1996; 24:163-5.
- Veronese M, Barzaghi D, Bertoncini A. Antifungal activity of fenticonazole in experimental dermatomycosis and candidiasis. *Arzneimittelforschung*. 1981; 31(12):2137-9.
- Veronese M, Salvaterra M, Bertoncini A. Fenticonazole, a new imidazole derivative with antibacterial and antifungal activity. In vitro study. *Arzneim Forsch Drug Res*. 1981; 31:2133-8.
- Veronese M, Barzaghi D, Bertoncini A, Cornelli U. Fenticonazole: a new antifungal imidazole derivative in vitro and in vivo antimycotic activity. *Mycoses*. 1984; 27:194-202.
- Costa AL. In vitro antimycotic activity of fenticonazole. *Mycoses*. 1982; 25:47-52.
- Jones BM, Geary I, Lee ME, Duerden BI. Comparison of the in vitro activities of fenticonazole, other imidazoles, metronidazole and tetracycline against organisms associated with bacterial vaginosis and skin infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989; 33:970-2.
- Hernandez Molina JM, Liosa J, Martinez Brocal A, Ventosa A. In vitro activity of cloconazole, sulconazole, butoconazole, isoconazole, fenticonazole and five other antifungal agents against clinical isolates of C. albicans and C. spp. *Micopathologia*. 1992; 118(1):15-21.
- Antonopoulou S, Aoun M, Alexopoulos EC, Buka S, Logothetis E, Kalambokas T, et al. Fenticonazole activity measured by methods of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and CLSI against 260 Candida vulvovaginitis isolates from two European regions and annotations on the prevalent genotypes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(5):2181-4.
- Gorlero F, Sartani A, Cordaro CI, Berin D, Reschiotto C, De Cecco L. Fenticonazole tissue levels after the application of 3 different dosage forms of vaginal ovules. *Int J Clin Pharm Ther Toxicol*. 1988; 26(10):479-81.
- Fernandez-Alba J, Valle-Gay A, Dibildox M, Vargas JA, Gonzalez J, Garcia M, Lopez LH and the Fentimex Mexican Study Group. Fenticonazole nitrate for treatment of vulvovaginitis: efficacy, safety, and tolerability of 1-gram ovules, administered as ultra-short 2-day regimen. *J Chemother*. 2004; 16(2):179-86.
- Lawrence AG, Houang ET, Hiscock E, Wells MB, Colli E, Scatigna M. Single dose therapy of vaginal candidiasis: a comparative trial of fenticonazole vaginal ovules versus clotrimazole vaginal tablets. *Curr Med Opin*. 1990; 12(2):114-20.
- Brewster E, Preti PM, Ruffamnn R, Studd J. Effect of fenticonazole in vaginal candidiasis: a double blind clinical trial versus clotrimazole. *J Int Med Res*. 1986; 14(6):306-10.
- Studd JWW, Dooley MM, Welch CC, Vijayakanthan K, Mowat JM, Wade A, et al. Comparative clinical trial of fenticonazole ovule (600 mg) versus clotrimazole vaginal tablet (500 mg) in the treatment of symptomatic vaginal candidiasis. *Curr Med Res Opin*. 1989; 11(8):477-84.
- Schneider D, Caspi E, Arieli S, Bukovskiy I. Fenticonazole in the treatment of vaginal candidiasis. *Advance in Therapy*. 1990; 7:355-61.
- Belaïsch J. Évaluation de la rapidité d'efficacité d'un ovule à administration unique de nitrate de fenticonazole. *Contracept Fertil Sex*. 1996; 24(5):417-22.

Efficiency of Fenticonazole for the Treatment of Vaginal Candidiasis

Biljana Živaljević¹, Ilija Golubović², Jelena Seratlić³, Petar Nikolić³, Dušan Simić³, Ivica Magdić⁴, Snežana Marić-Krejović⁵, Danijela Marković-Knežević⁶, Snežana Krsmanović⁷

¹Private Gynecological Practice "Biljana", Belgrade, Serbia; ²Clinical Hospital Center "Dr Dragiša Mišović", Belgrade, Serbia;

³Dispensary for Women, Health Center, Niš, Serbia; ⁴Dispensary for Women, Health Center, Kragujevac, Serbia;

⁵Dispensary for Women, Health Center, Arilje, Serbia; ⁶Dispensary for Women, Health Center, Užice, Serbia;

⁷Private Gynecological Practice "Femina", Požega, Serbia

SUMMARY

Introduction Uncomplicated vulvovaginal candidiasis appears in 75% women of reproductive age. The most frequent causes are *Candida albicans* (85–95%) or *C. glabrata*, and infrequently *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis*, etc.

Objective The aim of the study was to investigate efficiency and safety of fenticonazole for vaginal candidiasis treatment.

Methods Therapeutic effect of a single 600 mg fenticonazole vaginal capsule was observed in 417 women, aged 16–67, in five centers in Serbia. In all women, before the treatment, vaginal candidiasis was confirmed by testing of vaginal smear. Based on smear findings and associated symptoms observed on the 7th and 28th day after therapy administration, treatment results were evaluated. On the next day after drug application the patients recorded by using a questionnaire their own feelings on withdrawal symptoms and possible side effects in the period prior to the first control.

Results Control after seven days showed a statistically significant decrease of symptoms. In 385 women, vaginal smear was found negative to yeast and yeast blastospores. Within the first seven days after treatment 84 women had to repeat therapy due to the persistence of symptoms or positive vaginal smear. After 28 days we recorded full recovery in 392 patients, clinical improvement in eight, no change in 16, and deterioration in one patient only. Side effects were very seldom, mostly in the form of a slight redness of the vulva and vagina, and mild itching during several days.

Conclusion Our observations confirmed good efficacy and safety of fenticonazole in the treatment of vaginal candidiasis.

Keywords: vaginal candidiasis; treatment; symptoms; itching; vaginal secretion; vaginal smear

Примљен • Received: 04/03/2011

Прихваћен • Accepted: 27/05/2011

Вредност упитника за процену функцијског стања деце оболеле од јувенилног идиопатског артритиса у предвиђању исхода болести

Гордана Сушић¹, Роксанда Стојановић^{1,2}, Нада Ђуровић¹

¹Институт за реуматологију, Београд, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Јувенилни идиопатски артритис (ЈИА) је хронична запаљењска болест удружена са смањеном функцијском способношћу и потенцијалним дугорочним компликацијама. Утврђивање раних прогностичких фактора може бити корисно у спречавању оштећења зглобова и побољшању квалитета живота деце са ЈИА.

Циљ рада Циљ истраживања био је да се испита функцијско стање деце са ЈИА применом упитника за процену функцијске способности (*Childhood Health Assessment Questionnaire – CHAQ*) и утврди његова успешност у предвиђању исхода болести.

Методе рада Студија је укључила 87 болесника просечног узраста од 14 година који су клинички праћени у просеку 3,7 година. Родитељи или деца старија од 12 година попуњавали су упитник, а на основу одговора израчунат је индекс неспособности (енгл. *disability index – DI*). Исход болести је одређиван применом прелиминарних критеријума за клиничку ремисију.

Резултати На крају периода надгледања функцијска способност деце се значајно побољшала (вредност *DI* је на почетку била 0,541, а на крају 0,398; $p < 0,05$). Током студије 52,8% болесника започело је лечење биолошким леком етанерцептом. *CHAQ* је показао добру предиктивну вредност, када је узет *DI* на почетку у односу на исход болести на крају истраживања ($F=18,349$; $p < 0,001$). Узимајући болеснике с нормалном функцијском способношћу ($DI=0$) као референтну групу, ризик да код болесника с умереним и тежим функцијским дефицитом болест буде активна на крају периода праћења ($DI \geq 0,6$) био је 4,6 ($p=0,001$).

Закључак Функцијска способност болесника са ЈИА значајно се поправила током посматраног периода, што се може приписати ефикасној терапији. *CHAQ* је једноставан инструмент, успешан да предвиди исход болести, те га треба користити у свакодневној клиничкој пракси ради препознавања болесника с лошијом прогнозом.

Кључне речи: јувенилни идиопатски артритис; функцијска неспособност; исход; прогноза

УВОД

Јувенилни идиопатски артритис (ЈИА) је болест хроничног тока с наизменичним смењивањем периода активне болести и комплетне или некомплетне ремисије, и потенцијално дугорочним последицама које се одржавају не само на функцијску способност, већ утичу и на све аспекте живота оболелог детета. Зато је разумљиво зашто се у протекле четири деценије повећало интересовање за изучавање прогнозе ових болесника и настојање да се дефинишу рани прогностички показатељи [1].

Нови терапијски приступ који подразумева рано увођење лекова који мењају ток болести, примену интраартикуларних депопрепарата гликокортикоида, као и почетак ере биолошког лечења, несумњиво су утицали на побољшање исхода болести. Компаративна анализа резултата студија до деведесетих година двадесетог века и последњих десетак година показује да се смањује број болесника с тежим функцијским дефицитом, али се не смањује пропорција болесника који у одрасло доба ступају с активном болешћу [2, 3, 4].

Ремисија је фундаментални циљ лечења деце са ЈИА. Очекивања болесника и родитеља у 80% случајева су таква да сматрају да ће болест „прерасти“ до краја пубертета. Међутим, на основу резултата студија објављених у протеклих десет година, и поред неоспорног напретка у лечењу, особа са болешћу у ремисији или неактивном болешћу у одраслом добу је између 40% и 60% [4, 5, 6].

Узимајући у обзир претходне податке, ЈИА није бенигна болест, јер се са продужењем трајања болести повећава и степен оштећења зглобова, али и других органа, пре свега очију, као последица природе болести и/или примењеног лечења. Јединствен став је да контролу болести треба успоставити у року од две године од појаве симптома. На тај начин могуће је избећи трајна оштећења, јер перзистентни синовитис несумњиво доводи до неповратних оштећења коштано-зглобних структура [7].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се испита функцијска способност деце са ЈИА применом упитни-

Correspondence to:

Gordana SUŠIĆ
Institut za reumatologiju
Resavska 69, 11000 Beograd
Srbija
susic.gordana@gmail.com

ка за процену функцијског стања (*Childhood Health Assessment Questionnaire – CHAQ*) у свакодневној клиничкој пракси и утврди његова успешност у предвиђању исхода болести.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је обухватило 87 деце са ЈИА, код којих је дијагноза постављена на основу важећих критеријума Међународне лиге за борбу против реуматизма (*International League Against Rheumatism – ILAR*) [8], и која су од ЈИА боловала најмање годину дана. Деца су укључена у студију након усменог пристанка родитеља или самих болесника. Децу је на почетку и на крају испитивања прегледао главни испитивач, а затим су родитељи и деца старија од 12 година попуњавали упитник. Између два прегледа требало је да протекну најмање две године.

Педијатријски преглед је подразумевао преглед болесника, а реуматолошко стање је обухватило број зглобова с активним артритисом, број зглобова с ограниченим обимом покрета, број отечених и зглобова осетљивих на додир, односно при покретима.

Функцијска способност болесника се процењивала применом *CHAQ* (српска верзија) [9]. Овај упитник садржи 69 питања којима су обухваћене уобичајене активности свакодневног живота. Упитник је попуњавао један родитељ или дете уколико је било старије од 12 година, оцењујући физичке способности у последњих седам дана. На основу одговора израчунат је индекс неспособности (енгл. *disability index – DI*), који представља просечну вредност збира, који је био у распону од 0 до 3. Већа вредност означава већи степен функцијске способности.

Лекар је процењивао активност болести на визуелној аналогној скали (ВАС) дужине 100 mm, заснивајући своју процену на клиничком прегледу и општем утиску о стању болесника. Родитељи, односно болесници су истом методом процењивали јачину бола у вези с основном болешћу и опште здравствено стање у претходних недељу дана.

Према критеријумима Воласа (*Wallace*) и сарадника [10], неактивна болест је дефинисана као: непостојање артритиса, ванзглобних манифестација (температура, оспа, серозитис, лимфаденопатија, хепатомегалија, спленомегалија) и увеитиса, уз нормалну брзину седиментације еритроцита и С-реактивног протеина и активност оцењену са 0 на ВАС од стране лекара. Уколико је болест била неактивна уз примену лекова шест месеци, дефинисана је као ремисија с лековима, а ремисија без лекова подразумевала је неактивну болест током најмање 12 месеци по прекиду терапије.

Статистичка и графичка обрада података урађена је на персоналном рачунару применом софтверског програма *SPSS 16.0* за *Windows*. Подаци су процењени дескриптивним и аналитичким моделима статистике. Од метода аналитичке статистике примењени су Студентов *t*-тест и анализа варијансе, тестови за испити-

вање разлике између група испитаника за параметријске податке, а за непараметријске податке Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) *U*-тест, χ^2 -тест и Краскал-Волисов (*Kruskal-Wallis*) тест. За процену повезаности података коришћене су методе једноструке линеарне корелације и Спирманова (*Spearman*) корелација ранга. За процену предиктивне вредности упитника примењени су регресиони модели. На крају су дати резултати испитивања хипотеза. Вредност *p* мања од 0,05 сматрала се значајном. Добијени резултати су приказани табеларно и графички.

РЕЗУЛТАТИ

Студија је обухватила 87 болесника просечног узраста од 14,1 године. Основни демографски подаци о болесницима дати су у табели 1. Период клиничког праћења између два прегледа трајао је у просеку 3,7 године (медијана: 4 године; распон: 2-5,2 године).

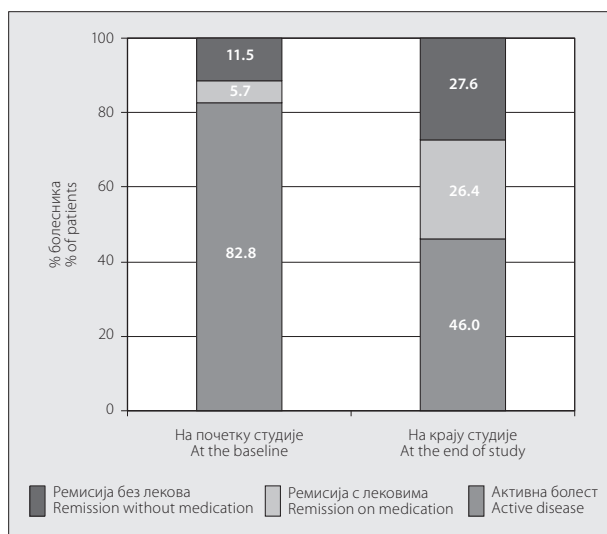
Према критеријумима *ILAR* [8], код највећег броја болесника – 31 (35,6%) дијагностикован је олигоартритис (оЈИА). Перзистентни олигоартритис је утврђен код 20 деце (23%), док се код 11 болесника (12,6%) након шест месеци развио полиартритис. Друга група по учесталости били су болесници с полиартикуларним серонегативним артритисом (пЈИА РФ-), којих је било 22 (25,3%). Полиартикуларни облик уз постојање реуматоидног фактора (РФ) у серуму забележен је код 10 болесника (11,5%). Системски облик обољења (сЈИА) дијагностикован је код 13 болесника (14,9%), а 11 деце (12,6%) је уз артритис боловало и од ентезитиса (енгл. *enthesitis-related arthritis – ERA*). Гликокортикоидима у неком периоду трајања болести лечено је 48,3% болесника, метотрексатом 67,8%, а 46 деце (52,8%) током студије започело је лечење антагонистом фактора некрозе тумора – етанерцептом.

Расподела испитаника према исходу болести на почетку и на крају истраживања, узимајући у обзир критеријуме Воласа и сарадника [10], приказана је на графикама 1.

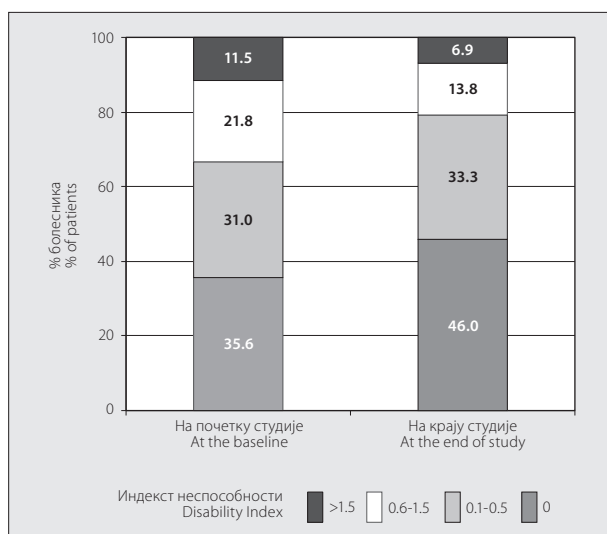
Табела 1. Демографски подаци о болесницима
Table 1. Demographic data of patients

Обележје Вариабле		Вредност Value
Пол Gender	Женски Female	60 (69%)
	Мушки Male	27 (31%)
Узраст (године) Age (years)	$\bar{X} \pm SD$	14.1 $\pm$ 4.6
	Min	4.6
	Max	23.7
Узраст на почетку болести (године) Age at the onset of the disease (years)	$\bar{X} \pm SD$	7.4 $\pm$ 4.5
	Min	1.1
	Max	16.0
Трајање болести (године) Duration of the disease (years)	$\bar{X} \pm SD$	6.7 $\pm$ 4.3
	Min	2.0
	Max	19.7

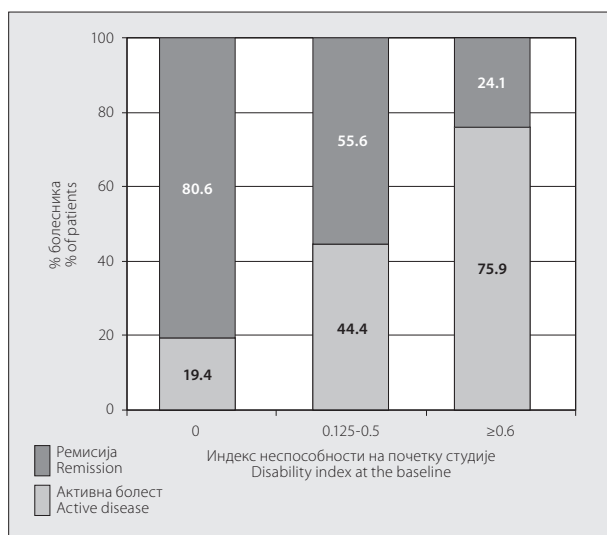
$\bar{X}$ – аритметичка средина; *SD* – стандардна девијација; *Min* – најмања вредност; *Max* – највећа вредност
 $\bar{X}$ – mean value; *SD* – standard deviation; *Min* – minimum value; *Max* – maximum value



Графикон 1. Распределение больных по исходу болезни
Graph 1. Distribution of patients according to outcome of disease



Графикон 2. Распределение больных по функциональной способности
Graph 2. Distribution of patients according to functional ability



Графикон 3. Прогностическая способность Упитника за оценку функционального состояния
Graph 3. Predictive capacity of Childhood Health Assessment Questionnaire

На крају клиничког праћења установљено је да се функцијска способност болесника изражена кроз DI значајно побољшала посматрајући средњу вредност и медијане (0,541 према 0,398; медијана: 0,250 према 0,125; $Z=-2,386$; $p<0,05$).

Према степену ограничења, функцијска неспособност је градирана на: благо ограничену ($DI=0,125-0,5$), умерену ($DI=0,6-1,5$) и тежу ($DI>1,5$). Учесталост болесника према групним интервалима дата је на графикону 2. На почетку истраживања трећина болесника имала је потпуно очувану функцијску способност, трећина је имала благи, а трећина умерени, односно тежи функцијски дефицит. На крају испитивања код 40 (46%) болесника функцијска способност је била нормална, код 29 (33,3%) блага, код 12 (13,8%) умерена, док је код шесторо деце (6,9%) утврђен тежи функцијски дефицит. Ова разлика је била статистички високо значајна ($Z=-2,821$; $p<0,01$).

Болесници са сЈИА имали су највећи степен функцијског дефицита, 31% умерен, а 38% тежи степен, док је код деце са оЈИА функцијска способност била најбоља.

На крају истраживања функцијско стање болесника који су имали активну болест било је у границама умереног дефицита ($DI=0,731$), што је било статистички значајно лошије у односу на групу у ремисији ($Z=-5,588$; $p<0,001$), без обзира на то да ли су примали лекове или не, будући да је код њих просечна вредност DI била иста ($DI=0,114$). Слично је забележено и на почетку болести. Највећи број болесника на крају истраживања (79,2%) који су били у стабилној ремисији без лекова није имао ограничења у обављању свакодневних активности. Код свих болесника је установљена статистички значајна корелација DI и исхода, како на почетку, тако и на крају студије ($\sigma=0,569$; $p<0,001$).

Ради утврђивања предиктивне вредности упитника, урађена је дискриминациона анализа. Болесници су подељени у две групе према исходу на крају истраживања: групу с активном болешћу и групу чија је болест била у ремисији. Вредност DI на почетку истраживања код 40 болесника с активном болешћу била је у границама умереног функцијског дефицита ($0,861\pm0,795$), док је DI код 47 болесника с неактивном болешћу био у границама благог функцијског дефицита ($0,268\pm0,477$). Упитник за процену функцијског стања показао је добру предиктивну вредност, када је узет DI на почетку у односу на исход болести на крају истраживања ($F=18,349$; $p<0,001$). Резултати су приказани у табели 2. DI на почетку периода посматрања у 71,3% случаја реално је предвидео исход болести. У групи деце чија је болест била у ремисији могућност предвиђања била је у 85,1% (40 болесника), а седам болесника, према упитнику, сврстано је у групу с активном болешћу иако су били испуњени сви критеријуми (оцена лекара, клинички и лабораторијски налази) за ремисију. У групи болесника с активном болешћу предвиђање је било исправно у 55% случајева, односно 18 болесника (45%) чија је болест била активна сврстано је у групу с ремисијом.

Табела 2. Предиктивна способност Упитника за процену функцијског стања деце**Table 2.** Predictive capacity of Childhood Health Assessment Questionnaire

Исход на крају – реално Outcome at the end – observed		Број болесника Number of patients		
		Предвиђене вредности Predictive values		Укупно Total
		Болест у ремисији Remission	Активна болест Active disease	
Број болесника Number of patients	Болест у ремисији Remission	40 (85.1%)	7 (14.9%)	47 (100%)
	Активна болест Active disease	18 (45.0%)	22 (55.0%)	40 (100%)
Укупно предвиђање Total prediction		71.3%		

Табела 3. Индекс неспособности (DI) на почетку и исход болести на крају истраживања – унакрсни однос (OR)**Table 3.** Disability index (DI) at the baseline and outcome at the end of study – odds ratio (OR)

DI	p	OR	CI
0	0.000		
0.1–0.5	0.044	3.333	1.034–10.746
≥0.6	0.000	13.095	3.821–44.882

CI – интервал поверења
CI – confidence interval

Табела 4. Индекс неспособности (DI) на почетку и исход болести на крају истраживања – процена ризика (HR)**Table 4.** Disability index (DI) at the baseline and outcome at the end of study – hazard ratio (HR)

DI	p	HR	CI
0	0.001		
0.1–0.5	0.228	1.838	0.682–4.949
≥0.6	0.001	4.595	1.855–11.385

Утицај функцијске способности на исход болести анализиран је тако што су болесници сврстани у групе: с очуваном функцијском способношћу, која је узета као референтна ($DI=0$), групу са благим функцијским дефицитом ($DI=0,1-0,5$) и групу с умереним, односно тежим функцијским дефицитом ($DI\geq 0,6$). Резултати су приказани на графикону 3. Код четири петине болесника који су на почетку имали нормалну функцијску способност на крају периода клиничког праћења болест је била у ремисији. У групи с умереним функцијским дефицитом 44,4% деце је имало активну болест, а у групи с тежим функцијским дефицитом 75,9% болесника.

Логистичком регресијом испитиван је унакрсни однос (енгл. *odds ratio* – OR) између вредности DI на почетку клиничког праћења и исхода болести на последњем контролном прегледу. Резултати ове анализе приказани су у табели 3. Узимајући као референтну групу болеснике код којих је вредност DI била 0, могућност да болест буде активна на крају периода посматрања била је троструко већа уколико је вредност DI на почетку била у границама благог функцијског дефицита ($\chi^2=19,299$; $p=0,44$). Код болесника чији је DI

био $\geq 0,6$ могућност да њихова болест буде активна на крају периода праћења била је 13 пута већа ($p<0,001$).

Будући да је време надгледања болесника било различито, Коксовом (Cox) регресионом анализом узет је у обзир и период између два прегледа, а добијени резултати приказани су у табели 4. Код болесника са благим функцијским дефицитом на почетку ризик да болест буде активна на крају истраживања био је 1,84 пута већи, а код болесника с умереним или тежим ограничењем у обављању свакодневних активности био је четири и по пута већи у односу болеснике с нормалним функцијским дефицитом који су узети као референтна група ($p=0,001$). Резултати су слични претходним, уз нешто веће вредности процене ризика када је узето у обзир укупно трајање болести. Ризик да болест буде активна након периода клиничког праћења био је пет и по пута већи код болесника с умереном или тежом функцијском способношћу у односу на референтну групу.

ДИСКУСИЈА

ЈИА је запаљењска болест која превасходно погађа коштаноглобни систем у фази раста и развоја. Дугорочни ефекти могу се посматрати с аспекта саме болести (трајање, активност, тежина, ремисија, радиолошко оштећење), али се у обзир морају узети и други специфични аспекти – физичко функционисање, социјална, емоционална, интелектуална и економска димензија, јер су сви они подједнако важни.

Последњих година јавила се потреба да се степен функцијске способности болесника квантитативно изрази, што би омогућило бољу процену прогнозе и ефекта примењене терапије. Упитник за процену функцијског стања детета (CHAQ) јесте модификација упитника који се примењује код болесника с реуматoidним артритисом, узимајући у обзир специфичности дечјег узраста [11]. У оквиру мултицентричне студије међународне мреже за вршење клиничких студија у дечјој реуматологији (Pediatric Rheumatology International Trials Organization – PRINTO) урађене су транскултурна адаптација и валидација америчке верзије овог упитника уз корекцију појединих питања сходно културним особеностима нашег поднебља [9, 12].

Провера валидности оригиналне верзије CHAQ Синга (Singh) и сарадника [11] показала је добру корелацију између средњег збира упитника који су независно попуњавала деца старија од осам година и њихови родитељи. То показује да је тест довољно поуздан и да су питања добро формулисана, тако да родитељи могу на одговарајући начин да процене функцијску способност свога детета. Овај упитник има бројне предности: поузданост, валидност, респонзивност, применљив је код деце различитог узраста, доступан је широм света јер је преведен на велики број језика, потребно је десетак минута да се попуни и мање од два минута да се израчуна збир, има добре дискриминантне вредности, тј. може да направи разлику између здра-

вих и болесних, има добру конструктивну валидност, односно показује добру корелацију с оценом лекара, лабораторијским и клиничким показатељима обољења [9, 12]. Недостатак CHAQ је у томе што је ограничен на функцијску способност и нема могућност да процени психосоцијални и емоционални аспект живота оболелог детета.

Мада се у називу упитника наглашава „функцијско стање”, њиме су обухваћени и неспособност и нелагодност. Нелагодност, коју одређује постојање бола и опште психичко и физичко стање како га родитељ или дете доживљавају, односно како се дете осећа, процењује се помоћу ВАС. Због свега наведеног, CHAQ је постао део стандардног протокола за процену исхода и степена активности болести у клиничким студијама, али и у свакодневnoj пракси.

Анализирајући расподелу болесника према стању на почетку клиничког праћења, у нашој групи било је 82,8% болесника с активном болешћу, док се тај проценат значајно смањило на крају периода посматрања на 46% ($p=0,001$). Студија Мањанија (*Magnani*) и сарадника [13], која је обухватила групу од 123 болесника који су надгледани током првих пет година трајања болести, показала је да је постизање неактивне болести удружено с мањим степеном оштећења и функцијског дефицита.

Вредност индекса неспособности (*DI*) код испитаника наше студије на почетку је била на граници благог до умереног степена, док је на крају истраживања била статистички значајно нижа ($p<0,05$). Анализирајући групе болесника према степену функцијског дефицита такође је запажено значајно побољшање. Смањило се број болесника у групи са *DI* већим од 0,6, а повећао у групи с нормалном функцијском способношћу ($p<0,01$). Сличне резултате су објавили и Виола (*Viola*) и сарадници [14], мада на већем броју болесника, при чему је медијана *DI* била 0,125, као и нашој студији. Разлог свакако лежи у чињеници да је код више од половине болесника током студије у лечење уведен етанерцепт, лек који има велики терапијски потенцијал.

Истраживање норвешке ауторке Флате (*Flato*) и сарадника [15] бавило се физичким и психосоцијалним здравственим стањем 268 болесника са ЈИА након 14,9 година трајања болести. Анализирани су показатељи у првих шест месеци трајања обољења. Кокситис је био један од фактора ризика неповољне прогнозе уз постојање *IgM RF*, дуготрајно повишене седиментације еритроцита, симетричност артритиса, женски пол и млађи узраст на почетку болести. Друга студија коју су Флатева и сарадници [16] објавили три године касније клинички је пратила само болеснике са *ERA*, а њихово здравствено стање је процењено после 15,3 године. У регресионом моделу кокситис је у првих шест месеци болести био показатељ лоше прогнозе, а *OR* за каснији развој сакроилиитиса био је 6,73.

У студији Фостера (*Foster*) и сарадника [17], чији су испитаници били знатно старији (просечно 30 година, медијана трајања болести 21 година), вредност *DI* је била 1,125, што показује да су болесници има-

ли тежи степен функцијског дефицита, мада је нешто више од трећине у време испитивања имало активну болест. Најтежи степен функцијског дефицита забележен је код болесника са сЈИА, а најнижи код испитаника са оЈИА, што је сагласно с резултатима нашег истраживања. Ова чињеница показује да је код болесника са сЈИА, посебно уколико се већ на почетку развио полиартритис, а болест је перзистентног тока, лошија прогноза и тежи степен неповратних промена.

Велики број деце која се лече у Институту за реуматологију у Београду (неки и дуже од 10 година) досад су имала прилику да попуњавају упитник неколико пута, посебно откад је уведена биолошка терапија. Лично опажање истраживача је да су примећене нелогичности у одговорима, који нису били у складу са стварним стањем болесника. Равели (*Ravelli*) и сарадници [18] открили су велики проценат неслагања између вредности *DI* добијене када су упитник попуњавали родитељи и вредности *DI* која је добијена када су децу о обављању свакодневних активности, што предвиђа CHAQ, испитивали истраживачи. Разлика у вредности *DI* била је већа за 0,25. Применом мултиваријантног регресионог модела показано је да су родитељи преценили функцијску способност своје деце чија је болест била тежа и која су имала већи степен оштећења, а потценили код оних која су имала већи интензитет бола. Степен слагања у процени функцијске способности био је већи код болесника чија је болест била мање активна. Ова чињеница је у сагласности и с личним опажањем истраживача.

Када је урађена дискриминациона анализа ради утврђивања успешности CHAQ у предвиђању исхода болести, она се показала статистички високо значајном. Упитник је показао добру способност предвиђања код две трећине болесника. Код болесника који су на почетку истраживања имали нормалну функцијску способност вероватноћа да на крају истраживања буду без симптома болести, односно са болешћу у ремисији, била је 85,1%. Код болесника чија је болест била активна могућност процене је била мања – 55%. Уколико би се елиминисао фактор времена клиничког праћења у нашој студији, резултати показују да су болесници с већим ограничењем у функцијској способности на почетку истраживања ($DI\geq 0,6$) имали 13 пута више могућности да на крају периода надгледања имају активну болест. С обзиром на то да је време клиничког праћења болесника било различито, Коксовом регресионом анализом узето је у обзир и раздобље између два прегледа. Код болесника са благим функцијским дефицитом на почетку постојао је 1,84 пута већи ризик да њихова болест буде активна након периода надгледања у односу на болеснике с нормалним функцијским дефицитом који су узети као референтна група. Болесници с умереним и тежим ограничењем у обављању свакодневних активности имали су 4,6 пута већу шансу да њихова болест буде активна на крају истраживања ($p=0,001$).

При анализирању *DI* и његове повезаности с исходом болести треба у обзир узети неколико важних чи-

њеница. Период на који се питања из упитника односе је седам дана, док се оцена о активности болести, као и клинички налаз, односе на тренутак прегледа. На процену физичке способности утичу разни фактори, као што су јачина бола, степен укочености у зглобовима, супклиничко постојање артритиса, јасно оштећење, али не и активни артритис неког зглоба, опште физичко и психичко стање не само детета, већ и родитеља који попуњава упитник, и многи други. То су разлози због којих је вредност *DI* у неким случајевима непримерено већа, мада је лекар утврдио ремисију обољења. С друге стране, чак и када је очигледно да је болест активна, болесници су склони да своју физичку способност прецењују, јер су се привикли и саживели с ограничењима у обављању активности свакодневног живота, посебно ако болест дуже траје.

ЗАКЉУЧАК

Функцијска способност болесника са ЈИА у нашој студији током посматраног периода значајно се поправила, што се може приписати преваходно примењеној тера-

пији. Упитник за процену функцијског стања је једноставан инструмент, приступачан за родитеље и децу и успешан у предвиђању исхода болести, те га треба користити у свакодневној клиничкој пракси, јер може помоћи у препознавању болесника с лошијом прогнозом.

ЗАХВАЛНИЦА

Захваљујемо др Ивану Солдатовићу из Института за медицинску статистику и информатику Медицинског факултета Универзитета у Београду на несребичној помоћи приликом статистичке анализе и тумачења резултата.

НАПОМЕНА

Рад је део докторске тезе првог аутора под називом „Процена функцијског статуса и квалитета живота деце са јувенилним идиопатским артритисом“, која је одбрањена 2011. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду.

ЛИТЕРАТУРА

- Ravelli A. Toward understanding of the long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2004; 22(3):271-5.
- Zak M, Pedersen FK. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long term follow-up study. *Rheumatology*. 2000; 39:198-204.
- Fantini F, Gerloni V, Gattinara M, Cimaz R, Arnoldi C, Lupi E. Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with mean 10 year follow up. *J Rheumatol*. 2003; 30:579-84.
- Budimir M, Gacić D. Juvenilni hronični artritis. Analiza dvadesetogodišnjeg iskustva. *Acta Rheum Belgrad*. 1999; 29(2):110-8.
- Oen K. Long-term outcomes and predictors of outcomes for patients with juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002; 16(3):347-60.
- Minden K, Kiessling U, Listing J, Niewerth M, Doring E, Meincke J, et al. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2000; 27:2256-63.
- Ravelli A, Martini A. Early predictors in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21(Suppl 31):S89-93.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004; 31(2):390-2.
- Sušić G, Ruperto N, Stojanović R, Gacić D, Pilipović N, Pašić S, et al. The Serbian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheum*. 2001; 19(Suppl 23):S168-172.
- Wallace CA, Ruperto N, Giannini EH, for the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA), the Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis (JIA). *J Rheumatol*. 2004; 31:2290-4.
- Singh G, Athreya BH, Fries JF, Goldsmith DP. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994; 37(12):1761-9.
- Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Mallatía C, Cavuto S, Gado-West L, et al. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology. *Clin Exp Rheumatol*. 2001; 19(Suppl 23):S1-S9.
- Magnani A, Pistorio A, Magni-Manconi S, Falcone A, Lombadini G, Bandeira M, et al. Achievement of a state of inactive disease at least once in the first 5 years predicts better outcome of patients with polyarthritic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2009; 36:628-34.
- Viola S, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Buoncompagni A, Ruperto N, et al. Development and validation of a clinical index for assessment of long term damage in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(7):2092-102.
- Flatø B, Lien G, Smerdel A, Vinje O, Dale K, Johnston V, et al. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years. *J Rheumatol*. 2003; 30:386-93.
- Flatø B, Hoffmann-Vold AM, Reiff A, Førre Ø, Gunnhild L, Vinje O. Long-term outcome and prognostic factors in enthesitis related arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(11):3573-82.
- Foster HE, Marschall N, Myers A, Dunkley P, Griffiths ID. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. *Arthritis Rheum*. 2003; 48(3):767-75.
- Ravelli A, Viola S, Migliavacca D, Pistorio A, Ruperto N, Martini A. Discordance between proxy-reported and observed assessment of functional ability of children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2001; 40:914-9.

Ability of the Childhood Health Assessment Questionnaire in Predicting Outcome of Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis

Gordana Sušić¹, Roksanda Stojanović^{1,2}, Nada Djurović¹

¹Institute of Rheumatology, Belgrade, Serbia;

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

SUMMARY

Introduction Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a chronic inflammatory disease associated with decreased functional capacity and potentially long-term consequences. The establishment of early prognostic factors could help in the prevention of joint damage and improve the quality of life in children with JIA.

Objective The aim of the study was to evaluate the functional status of children with JIA by using the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and to assess its ability in predicting the outcome of the disease.

Methods The study included 87 patients, average age 14 years, under follow-up on the average of 3.7 years. Parents/patients over 12 years completed CHAQ based on which disability index (DI) was calculated. Disease outcome was determined according to the preliminary criteria for clinical remission.

Results At the end of the follow-up period, functional abil-

ity improved significantly (0.541 vs. 0.398; $p < 0.05$). During the study, in 52.8% of patients treatment with biologic drug etanercept was introduced. CHAQ showed good predictive validity when a baseline DI was compared with disease outcome at the final examination ($F=18.349$; $p < 0.001$). Using the patients with normal functional ability ($DI=0$) as the reference group, in patients with moderate and more severe functional disability the odds ratio for the disease to be active at the end of the follow-up period ($DI \geq 0.6$) was 4.6 ($p=0.044$).

Conclusion Functional ability of patients with JIA significantly improved during the follow-up period owing to the efficient therapy. The questionnaire for the assessment of the functional status is a simple tool, with good ability to predict disease outcome, and should thus be used in everyday clinical practice with the aim to identify patients with poor prognosis.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis; functional ability; outcome; prognosis

Примљен • Received: 11/04/2011

Прихваћен • Accepted: 21/12/2011

Evaluation of Utilization and Efficacy of General Hospitals in Serbia: Is There a Shift Forward?

Ljiljana Crnčević-Radović¹, Dragoljub Djokić², Slavica Žižić-Borjanović¹

¹Institute for Public Health of Serbia "Dr Milan Jovanović Batut", Belgrade, Serbia;

²Institute for Public Health of Kragujevac, School of Medicine, University of Kragujevac, Kragujevac

SUMMARY

Introduction In the Republic of Serbia the activity of general hospitals has not been sufficiently evaluated.

Objective The aim of this study was to evaluate, by analyzing the basic indicators of general hospitals condition and functioning, the network, utilization and efficacy of general hospitals for further improvement of their organization and work.

Methods The paper is a part of a retrospective-prospective analysis of hospital healthcare services which we performed in 2011. The research involved all 40 general hospitals in Serbia evaluated as a general hospitals system. We selected seven basic indicators of hospitals condition and functioning that we followed-up in the period 2000–2009. As the data source we used the Reports of the Office for Hospital Stationary Treatment of general hospitals and the Report of the Republican Institution for Statistics entitled Vital Events in the Republic of Serbia. Numerical data were analyzed using the methods of descriptive statistics and the program Microsoft Office Excel 2007 and SPSS for Windows. Statistical significance indicators of differences were determined by Student's t-test.

Results In general hospitals during the studied years, the number of beds decreased by 16.5% ($p_i=0.057$). The number of discharged patients was increased by 11.8% ($p_i=0.035$). The number of hospitalization days was reduced by 11.2% ($p_i=0.038$). The average length of treatment was reduced by 1.9 days ($p_i=0.074$). The average daily bed occupancy was increased by 4% ($p_i=0.020$). The utilization of beds was increased by 4.5% ($p_i=0.019$). Throughput capacity of beds increased by 8.5 patients per bed or by 27.8% ($p_i=0.091$). **Conclusion** The most significant indicators of the utilization and efficacy of general hospitals were improved. Nevertheless, European and domestic guidelines were achieved only in the average length of treatment.

Keywords: general hospital; indicators; utilization; efficacy; Serbia

INTRODUCTION

Hospital healthcare is a mandatory, the oldest and most expensive segment of healthcare. A general hospital is the most universal part of hospital and healthcare service in general, and of healthcare system development worldwide. As a stationary healthcare institution, beside the stay and care of patients, it primarily implements and provides a short-term medical healthcare consisting of observation, diagnostic, therapeutic and rehabilitation services offered to individual health complaints or to those suspected of having a disease or injury, as well as to mothers and their newborns [1]. By providing, above all, standard healthcare services to the entire population and by implementing curative activities, a general hospital assumes the predominant role in most healthcare systems.

In our national state funded healthcare system offering healthcare services at the secondary level forms the first referral level. Here, in the most complex manner and when necessary, the procedure of healthcare involving patients of all ages with various diseases, is continued, which had been initiated by the chosen physician at the primary level, mostly in a primary healthcare centre. The general hospital also offers hospital healthcare, specialists

and consultative activities, day-care hospitalization, other special organizational units for prolonged hospital care (geriatrics) and palliative healthcare of terminally ill patients. It can also perform educational activities [2].

The organization and functioning of general hospitals depend on the social, political, economical and technological development of the country, the size of hospital itself, its human resources and equipment, volume, quality and costs of its activities.

To analyze a hospital, it is usual to differentiate two groups of indicators, which are: indicators of condition (structure) referring to network, equipment, and personnel, that, as the basis of analysis, use hospital beds, and indicators of functioning (performance) used to analyze utilization, quality and service expenses and are focused on hospital-treated patients [3].

The indicator of hospital condition that is most frequently used is provision of the population with hospital beds. This is one of the most frequently used indicators of healthcare activity in general. Other indicators of hospital condition are the structure of hospital beds by assignment, indicators of employed personnel, such as the contribution of specialists, other physicians and healthcare providers with the highest (tertiary), high (secondary) and low (primary) level of education, the relationship

Correspondence to:

Ljiljana CRNČEVIĆ-RADOVIĆ
Institute for Public Health of Serbia
„Dr Milan Jovanović Batut“
Dr Subotića 5, 11000 Belgrade
Serbia
ljiljana_cr@batut.org.rs

between healthcare and non-healthcare personnel, the relationship between physicians and medical personnel with secondary and primary levels of education, healthcare providers' work-load, and indicators of hospital equipment.

Functioning of hospitals indicates the volume of work, its efficiency, efficacy and finances. The most frequently applied indicators of hospital functioning are the indicators of work volume, i.e. utilization of hospitals. They depend on the health status of the population and their healthcare needs, development and efficiency of primary healthcare, availability and accessibility of hospitals, as well as of the social, cultural and behavioral determinants of users. The indicators of hospital functioning (performance) involve the rate of hospitalization, average length of hospital treatment, occupancy of hospital beds, utilization of beds, hospital beds' throughput capacity or turn off that represents the average number of hospital episodes, i.e. treated patients per bed during a year, the number of hospitalization days and the number of discharged patients per physician or nurse, different and numerous indicators of work quality in hospitals, indicators of hospital work costs involving average annual costs per hospital episode, i.e. treated patient, average annual costs per patient's hospitalization day or participation of costs for ambulatory-polyclinic treatment in the total hospital expenditure [4].

Having in mind that their value depends on numerous and different environment-dependent specific factors, the hospital indicators should be studied, analyzed and evaluated on different levels; national, regional and a single hospital. Hospital indicators denote the condition of the healthcare system and, indirectly, to population's health condition.

OBJECTIVE

Based on the calculations, presentation and analysis of basic, most significant and available indicators of general hospitals' system condition and functioning, the objective of the paper was to assess and evaluate, on the national level, the network of general hospitals, work volume, hospital utilization and efficacy so as to further improve their organization and work.

METHODS

The paper is a part of a retrospective-prospective analysis of hospital healthcare services which we conducted in 2011. Our research involved all 40 state general hospitals from the Network Plan of Healthcare Institutions, which were under follow-up over a ten-year period 2000–2009, characterized by intensive socioeconomic events, but without data on Kosovo and Metohia and private practice. We selected seven basic indicators of general hospitals condition and functioning. Implying differences in rates of the indicators among each general hospital, the calculation, presentation and analysis of the selected healthcare indicators were per-

formed at the national level and at the level of the general hospital system as a unity.

As the source of data we used the Reports of the Office for Hospital-Stationary Treatment (Form No. 3-21-60) covering the period 2000–2009, which are implemented in general hospitals according to the valid Program of Statistical Research in the Field of Healthcare [5, 6] and are collected, controlled, processed and analyzed at the level of the Republic by the Institute for Public Healthcare of Serbia „Dr Milan Jovanović Batut”.

The best indicator values were implemented in 2009, and if not underlined otherwise, they refer to that year of study.

Demographic data were used from the Report of the Republican Institution for Statistics “Vital Events in the Republic of Serbia” for the corresponding year.

Numerical data were calculated and analyzed using the method of descriptive statistics (arithmetic mean, standard deviation) and programs Microsoft Office Excel 2007 and SPSS for Windows. The data for 2000 and 2009 were statistically analyzed by the Student's t-test as the most valid tests for the number, nature and quality of processed data. Having in mind the applied technology, methodology limitations of the study in the sense of lacking, inconsistent and false data did not exist.

RESULTS

As in most countries, in Serbia the “spine” of the hospital system is represented by general hospitals. During the studied 10-year period, the highest number of hospital beds was in general hospitals (about 40% of the total number of hospital beds of state funded healthcare facilities), which hospitalized the highest number of hospital treated patients (about 48% of total hospital treated patients), and they implemented the greatest number of all hospitalization days (about 33%). The rates of these indicators would have been higher if in Serbia there had also existed highly developed hospital capacities for providing highly specialized services at the tertiary level, primarily within four clinical centers. Adverse circumstances in the studies of healthcare functioning are absence of a specific level of healthcare provision and work division among healthcare institutions. By adhering to legislation on the level and type of healthcare facilities, per each bed at the secondary level of healthcare there are 0.6 beds secured in healthcare institutions of tertiary level (ratio 1:0.6). The number of occupied hospital beds at the level of healthcare and type of healthcare institutions in the Republic of Serbia in 2009 is presented on Table 1.

With the objective of more equalized accessibility, they are positioned so that a district is covered by one to four general hospitals, while the gravitating area or the size of the population of potential users ranges from about 22,400 to 331,900 inhabitants. On average about 116,510 inhabitants.

At the level of the Republic, in 2009 the calculated total provision of standard hospital beds (excepting beds

Table 1. Number of utilized hospital beds by levels of healthcare and types of healthcare institutions in Serbia in 2009

Type of healthcare institution	Number of beds				
	Level of healthcare				Total
	Primary	Secondary	Tertiary	Several levels	
Primary healthcare centers	323 (0.83%)	/	/	/	323 (0.83%)
Institutes	20 (0.05%)	/	/	30 (0.08%)	50 (0.13%)
General hospitals	/	15,002 (38.64%)	/	/	15,002 (38.64%)
Special hospitals	/	8,499 (21.88%)	/	/	8,499 (21.88%)
Institutes	/	/	3,908 (10.06%)	/	3,908 (10.06%)
Hospitals	/	/	982 (2.53%)	/	982 (2.53%)
Clinical – hospital centers	/	/	2,312 (5.95%)	/	2,312 (5.95%)
Clinical centers	/	/	7,259 (18.69%)	/	7,259 (18.69%)
Military Academy Hospital	/	/	500 (1.29%)	/	500 (1.29%)
Total	343 (0.88%)	23,501 (60.52%)	14,961 (38.52%)	30 (0.08%)	38,835 (100%)

of day-care hospitals, neonatology departments in obstetric hospitals and beds for accompanying persons) was 5.3 standard beds per 1000 inhabitants. Provision in general hospitals was 2.1 hospital beds per 1000 inhabitants.

The decreasing trend of hospital beds number in the healthcare system of Serbia was present in the period 2002-2008, and was above all the result of the decreased bed number in general hospitals. The number of beds in the general hospitals was decreased by 3134 beds (17.4%), mostly in the field of physical medicine and rehabilitation, ophthalmology, otorhinolaringology and pediatrics. However, due to the inconsistency of decreased bed number trend, in the period 2000-2009 the number of beds was decreased by 2956 (16.5%) beds (Graph 1).

Beside the number of beds, Table 2 also presents the most significant indicators of work volume and utilization of general hospitals in Serbia in the period 2000-2009. It can be noted that the number of discharged patients shows a regularity of change in term of a three-year increase and a decrease in the fourth year. The trend in the decrease of discharged patients stands out, which reached 53,336 patients (11.8%) over the 10-year studied period.

Over a seven-year period 2001-2007, the recorded number of treatment days showed a constant decrease, while being increased since 2008. Over the observed 10-year period the number of treatment days was decreased by 458,952 (11.2%) days.

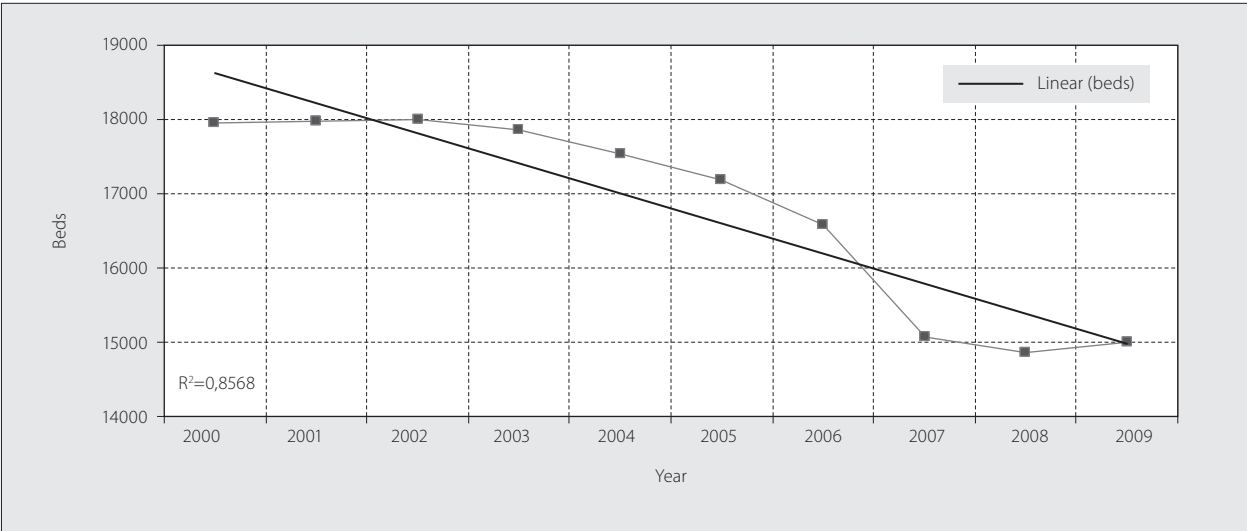
Table 3 shows the most significant indicators of work efficacy in general hospitals in Serbia in the period 2000-2009. Over the last ten years the average length of treatment was gradually and continually shortened by 1.9 days (20.9%) to reach 7.2 days in 2009, as compared to EU standards of average treatment length of 8 days [7] and the national guidelines of 8.5 days [8].

Graph 2 presents the trend of average treatment length in general hospitals in Serbia in the period 2000-2009.

The average daily bed occupancy at the Republican level was increased by 4%, which was 6.4% of the initial occupancy in 2000, to have reached a maximal rate in 2009 when it was 66.8%.

Table 2. Selected indicators of general hospitals utilization in Serbia in the period 2000–2009

Year	Number of beds	Number of discharged patients	Number of treatment days
2000	17,958	451,691	4,114,129
2001	17,987	467,204	4,225,361
2002	17,991	470,889	4,182,155
2003	17,849	468,248	3,997,748
2004	17,529	476,221	3,997,378
2005	17,184	481,186	3,910,153
2006	16,588	484,949	3,661,302
2007	15,069	470,378	3,520,574
2008	14,857	478,564	3,561,195
2009	15,002	505,027	3,655,177



Graph 1. Fluctuation trend of general hospitals number of beds in Serbia in the period 2000–2009

Graph 3 shows the trend of the average daily bed occupancy in general hospitals in the Republic of Serbia in the period 2000–2009.

Bed utilization follows changes in their occupancy; showing fluctuations over the evaluated 10-year period, it increased by 3.4%, which was 4.6% of the initial utilization. The maximum of 78.6% was reached in 2009.

Table 3. Selected indicators of general hospital functioning in Serbia in the period 2000–2009

Year	Average length of treatment (days)	Average daily bed occupancy (%)	Beds utilization (%)	Beds throughput
2000	9.1	62.8	74.1	25.2
2001	9.0	64.4	76.0	26.0
2002	8.9	63.7	75.2	26.2
2003	8.5	61.4	73.6	26.2
2004	8.5	62.5	73.6	27.2
2005	8.1	62.3	73.5	28.0
2006	7.6	60.5	71.4	29.2
2007	7.5	64.0	75.5	31.2
2008	7.4	65.7	77.5	32.2
2009	7.2	66.8	78.6	33.7

Since 2000 beds throughput capacity or hospital beds turn off has been showing an even and constant increase of 8.5 patients per bed, which was 27.8% of the initial throughput capacity recorded in 2000. In 2009 it was 33.7% of treated patient per bed.

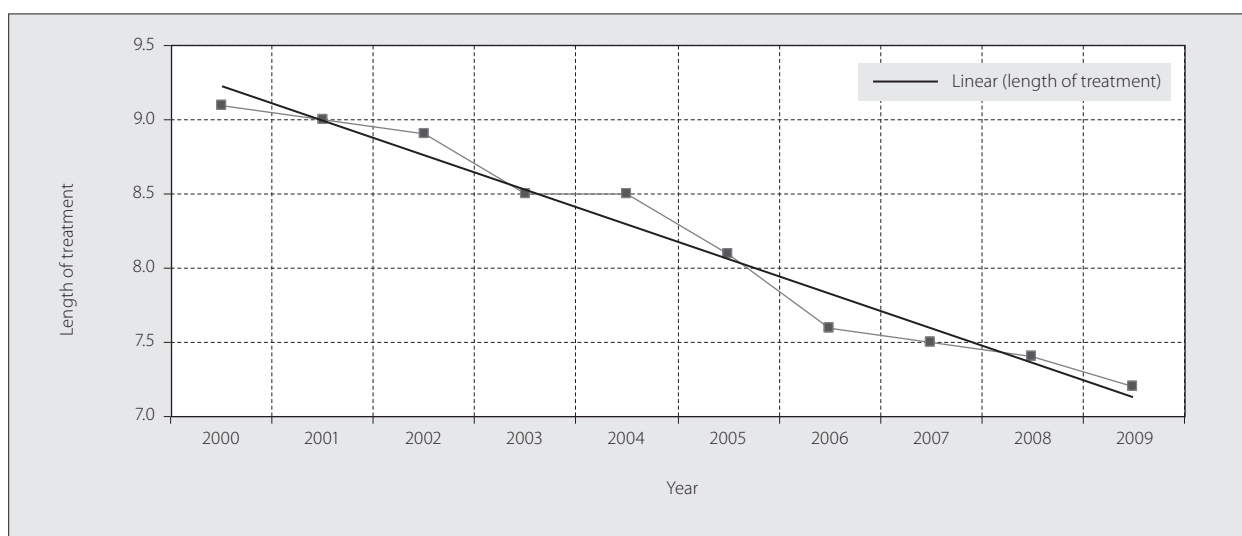
The significance of changes of the selected indicators of utilization and work efficacy in general hospitals of Serbia

Table 4. Value of selected indicators of general hospitals utilization and efficacy in Serbia in 2009 in relation 2000 years

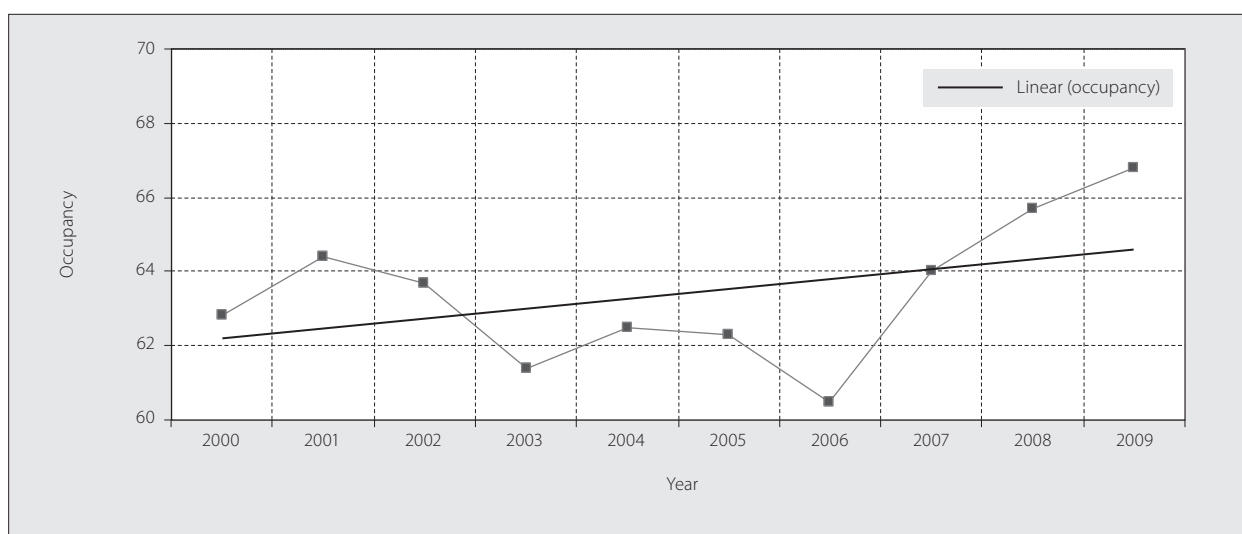
Indicators	$\bar{X}$	SD	p (t-test)
Number of beds	16480.00	2090.208	0.057 (NS)
Number of discharged patients	478359	37714.247	0.035*
Number of hospitalization days	3884653	324528.071	0.038*
Average length of treatment (days)	8.15	1.34350	0.074 (NS)
Average daily bed occupancy (%)	64.80	2.82843	0.020*
Bed utilization (%)	76.3500	3.18198	0.019*
Bed throughput	29.4500	6.01041	0.091 (NS)

$\bar{X}$ – mean value; SD – standard deviation; NS – non-significant statistically

* statistically significant difference ($p \leq 0.05$)



Graph 2. Fluctuation trend of general hospitals average length of treatment in Serbia in the period 2000–2009



Graph 3. Fluctuation trend of general hospitals average daily beds occupancy in Serbia in the period 2000–2009

2009 in relation to 2000 analyzed by the Student's t-test is shown on Table 4. The most significant achievements of shifts are the significantly increased utilization and average daily beds occupancy, increased number of patients and decreased number of hospitalization days.

DISCUSSION

Hospital activity, according to number and in organizational sense has formed a constant of the national healthcare system for decades. This particularly refers to the general hospitals system. Nevertheless, over the last 10 years the decrease of the number of beds in general hospital was significant. First we compared the network of general hospital system in Serbia with the organizationally identical system existing in the Republic of Croatia, a part of the former Yugoslav unified system. In Croatia there is one general hospital per each territorial unit, a county, with the average population of potential users of 150,545 inhabitants [9]. In Serbia there are maximally four general hospitals organized per district with the average population of potential users of 116,514 inhabitants. Based on the territorial division and the size of the gravitating territory and the population we can conclude that the total number of general hospitals is sufficient. However, due to the differences in the territorial distribution, there is a significant inequality in their territorial accessibility and availability.

According to the data of the World Health Organization, in most countries of the world there is a trend of decrease in hospital capacity. It is estimated that the number of hospital beds decreased by 25–30% worldwide in the period 1990–2006 [10]. From 1993 to 2009 the number of beds in Serbia was decreased by about 7%, which was more than legally approved 5.0 standard beds per 1000 inhabitants. During the same period the number of hospital beds in Croatia decreased by 26%; 7.4 in 1990 and 5.5 per 1000 inhabitants in 2007 [9]. Slovenia with 4.8 of hospital beds per 1000 inhabitants and Poland with 5.2 have a lower provision of hospital beds than Serbia. Most other studied countries have a higher provision of beds for acute hospitalization, such as EU with 5.8, Slovakia 6.8, Hungary 7.9 and Czech Republic 8.4 hospital beds per 1000 inhabitants. In 2009, the number of beds per 1000 inhabitants in general hospitals in Serbia was 2.1 and in Croatia it was 1.7 beds per 1000 inhabitants [9, 10].

Utilization of hospital services is above all determined by the course and nature of the disease. However, territorial, financial and cultural accessibility are also important, as well as the living and social standards, and healthcare information accessibility and education [4].

In most countries the number of hospital treated patients is increasing [10, 11, 12]. In the basis of this increase could be, above all, the increased accessibility of healthcare, insufficient care of the diseased and injured at the primary level, improved socioeconomic conditions, changed clinical features and the course of the disease, change of medical doctrine, the mode of financing healthcare and other. In Serbia, over the 10-year studied period,

with some fluctuation but not to such an intensity as in other studied countries, the number of treated patients in general hospitals statistically significantly increased ($p_t=0.035$, $p\leq 0.05$).

With the number of discharged patients, the rate of hospitalization is also concurrently increased. Thus, in Croatia, in the period 1990–2008 the rate of hospitalization increased from 153 to 173.3 hospitals treated patients per 1000 inhabitants. In 2008, among the studied European countries the lowest rate of hospitalization was recorded in Azerbaijan with 63.1 and Georgia 71.7. The average hospitalization rate in the EU countries was 177.1, in Slovenia 183, and among the highest in Austria with 280.8 and Byelorussia with 293.7 hospitals treated per 1000 inhabitants [9, 13]. In Serbia the increase of hospitalization rate is potentiated, above all, by the decreased number of inhabitants.

At the same time, with the increase of hospital treated patients, the number of hospital treatment days is increased, except when the length of hospital treatment is considerably shortened. Thus, in general hospitals of Serbia, despite the increased number of hospital treated patients the number of their treatment days is considerably decreased ($p_t=0.038$, $p\leq 0.05$).

The crucial hospital indicator is the average length of treatment; it is not only a significant indicator of utilization, but also of effectiveness and efficacy of hospital activity. It is also the basis for financing of hospital activities, either of payment for implemented hospital days or payment by iso-resource categories, for example diagnostic related groups. The average length of treatment is primarily studied according to specific diseases and population groups. It is defined by multiple and different factors that always mutually supplement each other and should not be observed as isolated entities. The relevant literature points out four groups of these factors: patient's characteristics, applied technologies, healthcare organization and characteristics of hospital practice, which define the length of hospital treatment [14–25]. The patients' characteristics involve age, gender, race and ethnicity, marital status, severity of basic disease, presence of co-morbidity conditions and complications, type of health insurance and use of medications [15, 17, 20, 22]. Simpson et al. [25] underline the sensitivity of length of hospital stays on the influence of multiple factors, and that most recent technologies used by a smaller number of more severely ill patients, whose application leads to life prolongation and prolonged hospital treatment. New technologies, which are in mass usage and decrease complications, leading to more rapid diagnostics and therapy, and decrease the length of hospital stay. Hospital characteristics of the highest significance for the length of hospital treatment are the level of specialist orientation, size of hospital, number of treated patients, educational level of hospital, its profit orientation and geographic location, and the level of regional urbanization where the hospital is located [15–18]. The basic type of the organization of the entire healthcare, as well as accessibility and approachability to various types and levels of hospital treatment change their length [14–25]. Hospital practice determines the length of treatment,

not only by the manner of its organization, but also by its effectiveness and quality (habits in the mode of diagnostics, therapy and rehabilitation, number of provided services, sophistication, and intensity of treatment) [15, 22]. Study results referring to how certain factors influence the average length of treatment are not consistent. However, most authors agree that the presence and severity of co-morbid conditions [14, 18, 22], as well as complications of basic disease [14, 22], older age [15], higher profit [15], but also mandatory health insurance based on solidarity [15, 18], more frequent consultations, larger hospitals and urbanized territory where it is located [15, 16, 18], longer laboratory investigations, increased prescription medications, and particularly medication side-effects [20], higher number of surgical procedures, higher specialization of hospital treatment [15], and additional educational activities in hospitals [15, 16] increase the length of treatment.

It has been noted that in most countries there is a constant shortening of hospital treatment [14]. In Serbia the shortened length of treatment in general hospitals is important on the level of $p_1=0.074$, $p\leq 0.05$. However, Serbia is still the country with the longest treatment in all types of stationary healthcare facilities.

Over the last 18 years, in the Republic of Croatia the average length of hospital treatment has been shortened from 12.3 days in 1990 to 7.3 days in 2008 [9]. Treatment in general hospitals is the longest in Azerbaijan, 11.5 days. In Czech Republic it is 7.4 days, and 6.5 days in the countries which became members of the European Union in the period 2004–2007. In 2008, the average length of treatment in general hospitals of Slovenia was 5.7 days, Austria 5.8 days, Finland, Israel and Turkey at least 4 days. In the USA it was 4.8 days in 2007 and in England in 2000 6.8 days, while in Kuwait hospitals it ranged from 3.3 to 7.8 days [10, 26].

A significant indicator of hospital work utilization and efficacy is also hospital beds occupancy [27]. The most recent data have indicated that in 2009 the general hospitals of Serbia had the daily average occupancy of 66.8%. The increase of average daily occupancy in general hospitals was significant rating $p_1=0.020$, $p\leq 0.05$.

In 2008, beds occupancy in general hospitals of Serbia was much lower than that of hospitals in Slovenia (71.5%) [13] and in the Republic of Croatia (84.9% daily) [9], Norway 89.8% or Ukraine 90.2% [10]. The countries which became members of the European Union in the period 2004–2007 with the average daily occupancy of 71.5% and Czech Republic 69.7% also had higher beds occupancy in general hospitals. General hospitals of Kuwait have the average occupancy ranging from 40.1% to 87.2%

[22]. The lowest daily occupancy have general hospitals in Azerbaijan, i.e. 27.6% [10].

Occupancy of hospital beds indirectly speaks of their utilization. A higher occupancy, and thus also a higher beds utilization can be achieved by a longer hospital stay. By extensive investments into hospitals, their higher utilization is expected; however, their higher utilization does not necessarily mean a qualitative treatment outcome and decrease of mortality rate [26–29].

The suggested standard of daily beds occupancy of 80% corresponds to the utilization of 94% and the average utilization of general hospitals in Serbia rates 78.6%. Increased utilization of general hospitals is statistically significant $p_1=0.019$ with $p\leq 0.05$.

Increased throughput of general hospital beds (hospital beds turn off) is another basic indicator of utilization and efficacy of hospital work. In 2009, in general hospitals of Serbia it was 33.7. Increased throughput of general hospital beds is significant at the level $p_1=0.091$ with $p\leq 0.05$.

Finally, let us also say that in 2007 more patients per hospital bed was treated in Croatia than in Serbia, -44.5 patients per hospital bed [9].

CONCLUSION

The analysis of the utilization and efficacy of general hospitals, as one of the most significant segments of the healthcare and healthcare system, is mandatory and useful, but also a highly complex task. Services of general hospitals in different parts of Serbia are variously accessible. The size of the gravitating population and the number of hospital beds are the most significant nominators in the calculations of hospital indicators. In the specific 10-year period 2000–2009 the most significant changes in the utilization and efficacy of general hospital refer to a statistically highly significant increased utilization and occupancy of beds, with a statistically significant increase of the number of treated patients and decreased number of hospitalization days. The highest number of general hospitals in the Republic and the general hospitals system as a whole has achieved the suggested European and domestic standards regarding the length of treatment, however, other indicators of utilization and efficacy of general hospital work are far poorer. Along with other up-to-date demographic trends, a significant activity in achieving the European standards regarding other indicators and satisfying all healthcare needs of the population, involve the decrease of the number of hospital beds, their more adequate distribution and reassignment.

REFERENCES

1. WHO. Hospital Statistics from Both the Administrative and Morbidity Points of View. Geneva: WHO; 1968.
2. Zakon o zdravstvenoj zaštiti. Službeni glasnik RS, 107/2005.
3. Hogarth J. Glossary of Health Care Terminology. In: Public Health in Europe. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1975. p.185.
4. Cucić V, Simić S, Bjegović V, Živković M, Doknić-Stefanović D, Vuković D, et al. Socijalna medicina – udžbenik za studente medicine. Beograd: Savremena administracija; 2000.
5. Zakon o evidencijama u oblasti zdravstvene zaštite. Službeni glasnik RS, 14/1981, 24/1985, 44/1991, 53/1993, 67/1993, 48/1994.
6. Pravilnik o vođenju medicinske dokumentacije, načinu upisivanja podataka i sastavljanja izveštaja. Službeni glasnik RS, 40/1981.

7. Bredenkamp C, Gragnoli M. Sustainability of healthcare financing in the Western Balkans: an overview of progress and challenges. Policy Research Working Paper 4374. The World Bank Europe and Central Asia Region, Human Development Department; 2007.
8. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Objašnjenje za uvođenje revidiranih bolničkih standarda i vodiča u projektu restrukturiranja bolničkih kapaciteta u opštim bolnicama zdravstvenih centara u Kraljevu, Valjevu, Zrenjaninu i Vranju; 2005.
9. Institut za javno zdravlje Hrvatske. Available from: http://www.hzjz.hr/soc_medicina/baza-hosp.htm.
10. WHO. Health for all databases; 2008.
11. CDC. National Hospital Discharge Survey Annual Files, 1996–2005. Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/hdasd/nhds.htm>.
12. DeLia D. Hospital Capacity, Patient Flow, and Emergency Department Use in New Jersey, 2007. Available from: http://www.state.nj.us/health/rhc/documents/ed_report.pdf.
13. Institut za javno zdravlje Slovenije. Available from: www.ivz.si/jayne_datoteke/datoteke/1420-13_bolnisnicna_dejavnost_2006.
14. National Hospital Discharge Survey: 2007 Summary, Available from: www.cdc.gov/nchs/data/nhsr/nhsr.029.
15. Cafarella NMT. The effect of hospital characteristics on length of stay and charges for pediatric asthma patients. Available from: <http://hdl.handle.net/1961/4419>.
16. Cosper GH, Hamann MS, Styles A, Nakayama DK. Hospital characteristics affect outcomes for common pediatric surgical conditions. *Am Surg*. 2006; 72(8):739–47.
17. Merenstein D, Egleston B, Diener-West M. Lengths of stay and costs associated with children's hospitals. *Pediatrics*. 2005; 115(4):839–44.
18. Lorch SA, Xuemei Z, Rosenbaum PR, Evan-Shoshan O, Silber JH. Equivalent lengths of stay of pediatric patients hospitalized in rural and non-rural hospitals. *Pediatrics*. 2004; 114(4):400–8.
19. Schlesinger M, Bradford HG. How nonprofits matter in American medicine and what to do about it. *Health Affairs*. 2006; 287–303.
20. Seligman NS, Salva N, Hayes EJ, Dysart KC, Pequignot EC, Baxter JK. Predicting lengths of treatment for neonatal abstinence syndrome in methadone-exposed neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199(4):396.e1–7.
21. Wright SP, Verouhis D. Factors influencing the length of hospital stays of patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2003; 5(2):201–9.
22. Omachonu VK, Suthummanon S, Arcin M, Asfour S. Predicting length of stay for Medicare patients at a teaching hospital. *Health Serv Manage Res*. 2004; 17:1–12.
23. Baruch Y, Kotler M, Lerner Y, Benatov Y, Strons R. Psychiatric admissions and hospitalization in Israel. An epidemiologic study of where we stand today and where we are going. *IMAJ*. 2005; 7:803–7.
24. Annual Survey 2008. The National Association of Psychiatric Health Systems. Available from: <http://naphs.org>.
25. Simpson S, Packer C, Stewens S, Rattery J. Predicting the impact of new health technologies on average length of stay: development of a prediction framework. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005; 21(4):487–91.
26. Al-Azmi SF, Hanafi IM. Bed utilization indices in the general hospitals in State of Kuwait 2004. *Bull Alex Fac Med*. 2006; 42(3):775–6.
27. NSF Standard for General Hospital Care. Available from: <http://sepho.org.uk/Download/Public/6210/1/6%20NSF%20standard%204>.
28. Christie D. Rationalisation of hospital services for stroke patients. *Aust N Z J Med*. 1976; 6(5):407–10.
29. Shactman D, Attman SH. Utilization and overcrowding of hospital emergency departments. Available from: <http://council.brandeis.edu/pubs/Shactman ED>.

Процена коришћења и ефикасности општих болница у Србији: има ли помака?

Љиљана Црнчевић-Радовић¹, Драгољуб Ђокић², Славица Жижић-Борјановић¹

¹Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“, Београд, Србија;

²Институт за јавно здравље Крагујевац, Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу, Крагујевац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Рад општих болница у Републици Србији није довољно процењен.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се анализом основних показатеља стања и функционисања општих болница процене мрежа, коришћење и ефикасност општеболничког система ради даљег унапређења његове организације и рада.

Методе рада Рад је део ретроспективно-проспективне анализе болничке здравствене службе рађене 2011. године. Истраживањем је обухваћено свих 40 општих болница у Србији, које су процењене као јединствен општеболнички систем. Одабрано је седам основних показатеља стања и рада болница који су посматрани од 2000. до 2009. године. Извори података били су „Извештаји Службе за болничко-стационарно лечење“ општих болница и саопштења Републичког завода за статистику „Витални догађаји у Републици Србији“. Нумерички подаци су анализирани методама дескрип-

тивне статистике применом компјутерских програма *Microsoft Office Excel 2007* и *SPSS for Windows*. Статистичка значајност разлике показатеља испитана је Студентовим *t*-тестом.

Резултати У општим болницама током посматраног периода број постеља је смањен за 16,5% ($p=0,057$). Број исписаних болесника је повећан за 11,8% ($p=0,035$). Број дана лечења је смањен за 11,2% ($p=0,038$). Просечна дужина лечења је краћа за 1,9 дана ($p=0,074$). Просечна дневна заузетост је повећана за 4% ($p=0,020$). Искоришћеност постеља је већа за 4,5% ($p=0,019$). Тзв. пропусна моћ постеља повећала се за 8,5 болесника по постељи или за 27,8% ($p=0,091$).

Закључак Најзначајнији показатељи коришћења и ефикасности општих болница су побољшани, али су само у просечној дужини лечења достигнуте европске и домаће препоруке.

Кључне речи: општа болница; показатељи; коришћење; ефикасност; Србија

Примљен • Received: 07/06/2011

Ревизија • Revision: 28/02/2012

Прихваћен • Accepted: 17/04/2012

Teaching about Quality Improvement in Specialist Training for Family Medicine in Slovenia

Marija Petek Šter¹, Igor Mihailović², Igor Švab¹, Janko Kersnik¹

¹Department of Family Medicine, Medical Faculty, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia;

²Private practice "Igor Mihailović", Radlje ob Dravi, Slovenia

SUMMARY

Introduction Quality is a part of curricula in medical schools worldwide. It has a special position in family medicine, because it follows specific rules that are adapted to this discipline. Because of its specificities, teaching quality is even more important to become a part of specialist training curricula.

Objective Our aim was to describe quality improvement in family medicine specialist training curriculum in Slovenia and its practical implications and experiences.

Methods The paper describes the family medicine specialist training curriculum also including the topic on the ways quality improvement. Assignments and research protocols are used to enhance the usage of quality methods in everyday practice. An example of such a research protocol, developed by one of the trainees, is used to illustrate the process. Trainees' evaluations of the quality improvement curriculum are analyzed.

Results In the quality improvement project, 199 patients with arterial hypertension younger than 80 years were included. At the first measurement only 21 patients (10.6%) had their blood pressure within the recommended level. Six months after the quality improvement intervention 77 patients (38.9%) had controlled their blood pressure, a statistically significant improvement ($p < 0.001$).

Conclusion Teaching quality in family medicine must be a generic part of specialist training curriculum. The use of specific assignments can underpin the necessity to use methods that follow the principles of modern education. The result of teaching process can be even measured in actual improvement in the quality of care.

Keywords: quality; education; vocational training

INTRODUCTION

Quality of care is a concept that has been introduced into medicine in the past decades. It was the result of criticism of modern medicine, first started by Ivan Illich. As a result of this, the philosophy of quality improvement entered medicine. According to the European definition of family medicine, one of the family doctors' core competencies is the ability of quality assurance [1]. As there is not enough time dedicated to this topic during undergraduate education, the specialist training is the last step in the doctor formal education when there is still time to introduce candidates with concepts and practices of quality improvement.

Within medicine, family medicine is deemed very important because of its role in health care systems and its impact on health outcomes. Additionally, family medicine has its specificities that are reflected in the quality of care as well. The specific characteristics of family medicine have been well described in the European definition of family medicine [1]. Because of that, family medicine also has a need for a specific form of training. The key characteristics of family medicine specialist training have been laid out by EURACT (European Academy of Teachers in General Practice/Family Medicine) in the framework for family medicine teaching, called the Teaching agenda [2]. The practical implications of these principles can also be

observed in some EU (European Union) directives that specify that half of training has to be family practice based [3]. During this period, courses on several generic aspects of family practice should be applied to pull together practice experience, practical skills, abstract concepts and theoretical knowledge as a part of adult learning cycle [4].

Specialist training for family medicine in Slovenia has tried to follow these principles. It has been developed on the ground of modern educational theories [5] and its practical applications during EURACT Bled courses [6, 7]. Quality improvement teaching plays a prominent role within the specialist training [8]. The aim of teaching is to prepare trainees for future continuing professional development and continuing quality improvement.

Although recently many family medicine curricula have been introduced throughout Europe and specialist training for family medicine has become a standard, the actual content and time frame of introducing these principles has been unclear. Unfortunately, little is known about the content and outcomes of teaching activities during specialist training in Europe.

Family medicine specialist training has a long tradition in Slovenia. Postgraduate training for general practitioners was organized at the Andrija Štampar School of Public Health, Zagreb School of Medicine in Croatia, which at that time used to be like Slovenian one out

Correspondence to:

Marija PETEK ŠTER
Department of Family Medicine
University of Ljubljana
Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana
Slovenia
marija.petek-ster@mf.uni-lj.si

of six of constitutional republics of Yugoslav Federation. This training was the first of its kind in the world and few Slovenian general practitioners started their training there [9]. The first Slovenian general practitioner completed specialist training in 1966 and taking into account knowledge and experiences from Zagreb in the same year postgraduate specialist training for general practitioners was also introduced in Slovenia [10, 11]. The main shortcoming of the program was the fact that it was not mandatory for practicing general practice and thus only half of doctors working in general practices finished specialist training in the period from 1996 until 2000. The situation in other Yugoslav republics was even worse, because the managers have not seen any incentive in paying more for trained doctors who provided the same range of services as untrained ones. On the other hand, it was possible to practice medicine independently without specific training.

In 2000, Slovenia has introduced a new program of specialist training that followed the modern principles of specialist training in Europe. As a part of the reform, new concepts have been introduced and quality improvement was one of them. The description of specialist training scheme is described in details elsewhere [12]. The basic principle of specialist training is to combine practical experiences with theoretical teaching. Two years of the family practice based learning program is divided into 20 courses.

OBJECTIVE

The aim of this paper is to explore family practice specialist training curriculum regarding teaching quality improvement in order to improve its quality in the future.

METHODS

We have made the content overview of the curriculum regarding teaching quality, an overview of trainees' satisfaction with the quality improvement course and have also analyzed one of the student's quality improvement projects in order to illustrate learning and clinical gain of teaching curriculum.

Content overview of quality curriculum

A detailed description of specialist training curriculum is described in details elsewhere [12]. In brief, 20 courses cover generic aspects of family practice, which cannot be covered during clinical rotations at hospitals. During the training period trainees work under tutorship of their tutors in regular family practices and for two days per month they attend a series of courses at the Family Practice Department. The basic structure of a course is threefold; an introductory part at the Department, an assignment during practice attachment and after 4 weeks a feed-back part at the Department. Approximately 30 trainees are enrolled in one modular group.

An overview of satisfaction scores

Satisfaction is measured at the end of each course. Trainees assess the quality of the course according to its scientific merits, teaching quality and its practice usefulness on a scale of 1 to 10. They also evaluate each theme of the course separately according to its quality and usefulness using the five-point Likert scale [13]. The results are routinely collected and filed. We looked into responses of 36 trainees from one modular group.

A quality improvement project

On the top of monthly assignments trainees have to finish a research project, which can be a research study or a study on quality assessment of care [14], evaluation of the level of compliance with practice guidelines or a study of a quality improvement project [15]. In our case a trainee (Igor Mihailović – IM) decided that the management of hypertension is a problem in his practice. The decision was based on a critical analysis of the data from a nationwide project of improving quality of the management of hypertension [16, 17]. In this survey, the trainee obtained one of the worst results on a national sample. From the literature and personal experience, he identified patients' adherence to treatment as the most likely source of bad outcomes.

Because of that, the trainee (IM) and his tutor (Marija Petek Šter – MPS) developed a project on the improvement of the situation with the aim to reach the level of 40% of treated hypertensive patients within the target range, which has been found in a nationwide survey on hypertension management [18]. The study was approved by the national ethics committee. One hundred ninety-nine consecutive patients with arterial hypertension younger than 80 years who visited private practice of Igor Mihailović in Radlje ob Dravi between April and December 2008 and agreed to participate were included in the study.

We introduced intervention and performed three measurements; initial or baseline, immediately after the intervention and follow-up measurement. The intervention was the combination of different measures; advice about necessary lifestyle changes (like regular physical activity, reduce weight, diet changes including salt reduction), recommendation for home blood pressure monitoring, intensification of drug treatment (if appropriate) and including nurse in the management of hypertension (measuring blood pressure in the office, giving advice about non-pharmacological measures in controlling hypertension and taking care about the follow-up visits). Check-ups were done after three and six months.

The following interventions were introduced in the practice:

The review of the patients' records was a starting point in identifying the problems. The intervention was done as a session of lifestyle advice that included [19]:

- Advice on weight reduction when necessary;
- Advice on exercise (almost all days of the week, but at least three times per week, at least 30 minutes of aerobic

physical activity per day. Recommended activities: walking, jogging, cycling or swimming);

- Advice on eating habits, especially salt (the intake should be balanced with the needs, the proportion of fat should be between 15-30%, the proportion of proteins between 10-15% and carbon hydrate between 55-75%. The intake of cholesterol should be reduced in patients with dyslipidemia to 200 mg/day. Diet should include fruits and vegetables, at least 2-3 portions per day. Salt should be reduced to 5 g (one teaspoon) per day. Diet should include at least three meals per day;
- Advice on smoking cessation when necessary;
- Advice on alcohol consumption (limited to 20 g of alcohol per day for male and 10 g per woman. 10 g of alcohol: 1 deciliter of wine or half of bottle of beer).

The session also included checking of blood pressure and review of drug treatment for hypertension, checking of other medical therapies, especially NSAIDs (non-steroid anti-inflammatory drugs).

Home blood pressure measurements were suggested and if white coat hypertension was suspected, 24-hours non-invasive blood pressure monitoring was suggested.

Controls for follow-up were done by a nurse, who was included in the management of hypertensive patients.

Statistical analyses

Qualitative data from the curriculum are discussed in line with the European Definition of General Practice and EURACT educational agenda [1, 2]. Data on satisfaction scores and from quality improvement project were entered into a computer, and distribution and frequencies tabulated.

SPSS statistical software (version 18.0) was used for all statistical analyses. Methods of descriptive statistics were performed to evaluate blood pressure values and the proportion of patients with controlled blood pressure. We used mean and standard deviation (SD), numbers and percentages, t-test for two independent samples and paired t-test to identify statistically significant differences between dependent samples. The level of significance was set to $p < 0.05$.

The study was approved by the National Ethical Committee on 4th April 2008.

RESULTS

Overview of the curriculum

Family practice training curriculum covers 20 primary care areas. We found three courses relevant for quality improvement, i.e. courses on Primary Care Research, Evidence Based Practice and Quality of Care. The course specific to quality of care is divided into three parts. In the introductory meeting the basic principles of quality, quality assessment, quality improvement, guidelines development and the assignment are presented. Trainees have four weeks

to complete their assignments on a chosen quality topic. Teachers stimulate trainees to assess their own work in several domains and aspects of care, i.e. prescribing, referrals, home care, prevention, chronic patient care, etc. and compare it to the standards derived from the guidelines. Trainees usually observe their own practice and assess it. Their assessments are reported back during the second meeting, when also feed-back takes part. Discussions with experienced family physicians in the role of teachers reinforce new knowledge in trainees.

During the Evidence Based Practice course trainees learn about the quality of scientific information, its sources and assessment of its quality. They acquire skills needed to search the data they need in everyday practice with a special emphasize on the quality of published guidelines.

As a part of the Primary Care Research course trainees also have to run a small clinical study, survey or quality improvement project. It can be a study on the quality assessment of care, compliance with the guidelines or even research project on the quality improvement cycle.

Quality improvement course satisfaction scores

The course on the quality improvement always receives high scores, especially presentations of guidelines for common clinical aspects of family practice work. The analysis was made of a modular group of trainees, where 25 out of 36 students responded (69.4% response rate). The scores for the perceived usefulness and quality of the courses are summarized in Table 1.

Presentations of guidelines for the common clinical aspects of family practice work received the highest scores. Beside the usual comments about the length, availability of presented materials on the Web, the trainees made two important comments on the quality of care course: "The introductory lecture about quality assurance in family practice was presented too theoretically without showing immediate practice implication." and "There were too many lectures and not enough time was given for problem oriented discussion."

Results from quality improvement research project

There were 199 patients included in the research; 110 (55.3%) male and 89 (44.7%) female patients. The average age of participants was 58.9 years (from 33 to 80, SD 9.7 years). Forty-nine (24.8%) patients had already established cardiovascular disease. The proportions of patients with additional risk factors are presented in Table 2.

Table 1. Results of evaluation of the course

Parameter	Points	Range
Course in total	8.0	(1-10)
Usefulness of the topics for everyday practice	4.1	(1-5)
Quality of the course delivery	4.1	(1-5)

A very high proportion of patients with arterial hypertension performed minimal work-up for hypertension according to the recommendation of the national guidelines [19] over the last five years (Table 3), and only 10.6% of patients had their blood pressure controlled (blood pressure less than 130/80 mm Hg in patients with diabetes or renal disease and less than 140/90 mm Hg in other patients with hypertension).

The most frequent intervention for improving blood pressure control was advice on non-pharmacological measures, i.e. in 135 (67.8%) patients, recommendation for regular home blood pressure monitoring was given to 82 (41.3%) and advice on blood pressure controls by the nurse in the office after three and six months in 82 (41.3%)

Table 2. Additional risk factors in patients with hypertension

Risk factor	Number of patient with additional risk factors (proportion)
Diabetes	32 (16.3%)
Dyslipidemia	109 (54.8%)
Smoking	46 (23.3%)
Overweight	79 (39.6%)
Obesity	94 (47.0%)

Table 3. Proportion of patients with performed each of the elements of minimal work up of hypertension over the last five years

Element of minimal work-up	Number of patients (proportion)
Anamnesis	199 (100%)
Smoking status	199 (100%)
Body mass index	199 (100%)
Blood sugar	199 (100%)
Total cholesterol	199 (100%)
Creatinin	193 (97.0%)
Mikroalbuminuria	107 (53.8%)
EKG	199 (100%)
Eye-ground examination	128 (64.3%)
Assessed cardiovascular risk	190 (95.0%)

Table 4. Measures for improving blood pressure control (in each patient more than one measure should be used)

Measure for improving blood pressure control	Number of patients (proportion)
Advice on changing lifestyle	135 (67.8%)
Change antihypertensive drug	19 (9.8%)
Add additional antihypertensive drug	43 (21.8%)
Increase the dosage of antihypertensive drug	15 (7.8%)
Advice on home blood pressure measurement	82 (41.3%)
24-hours non-invasive blood pressure monitoring	5 (2.8%)
Blood pressure measurements by nurse	82 (41.3%)
Non-steroidal anti-inflammatory drugs removal	17 (8.8%)
Other measures	8 (4.3%)
No changes in management	39 (19.8%)

Table 5. Patients' distribution (N=199) according to blood pressure targets

Blood pressure	Number of patients before intervention	Number of patients 3 months after intervention	Number of patients 6 months after intervention
Systolic	49 (24.6%)	114 (57.3%)	98 (50.5 %)
Diastolic	41 (20.1%)	99 (49.7%)	112 (56.6 %)
Both	21 (10.6%)	77 (38.7%)	77 (38.9%)

patients. A detailed list of measures for improving blood pressure control is presented in Table 4.

Management of hypertension was not changed in 39 (19.6%) of patients.

At the first measurement mean systolic pressure was 148.8 mm Hg and mean diastolic 94.8 mm Hg, only 21 (10.6%) of the patients had their blood pressure within the recommended levels (Table 5). Three months after introduction of closer monitoring blood pressure values and more intensive medication there were 57.3% of patients with blood pressure readings within the recommended levels and 50.5% six months after the initiation of the quality improvement project. Both mean systolic pressure (138.5 mm Hg) and mean diastolic pressure (84.4 mm Hg), were considerably lower than at the beginning of the quality intervention.

With the intervention we improved blood pressure control of systolic and diastolic blood pressure control in 64 patients after three months and in 60 patients after six months. The proportion of patients with target blood pressure after three months ($t=8.903$; $p<0.001$) and six months ($t=8.011$; $p<0.001$) was statistically significantly higher than at the beginning of the research. The proportion of patients who reached target blood pressure after three and six months was not statistically significant ($t=0.470$; $p=0.639$).

DISCUSSION

Discussion on teaching curriculum

The content of family medicine specialist training curriculum is in line with the European Definition of General Practice and EURACT educational agenda [1, 2], thus giving enough time to get basic knowledge and practice some skills on quality improvement. Four weeks time is sufficient only for assessing some aspects on patients' care. The benefit is that assignment topics from other courses are also frequently used for quality assessment purposes. Thus, trainees can develop adequate skills in monitoring the quality of care in their practice. On the other hand, four weeks are not sufficient for a meaningful quality improvement project.

Discussion on teaching quality course

The hallmark of the curriculum is to start with theory, which is then developed further in practice. We are facing high satisfaction with practice oriented topics and some dissatisfaction with more theoretical parts of teaching. High satisfaction with guidelines presentation, which offers useful information on clinical practice, has been reported. Trainees are also satisfied with discussion on presented cases. In a way, this is expected from the trainees who are at the beginning of their professional careers and whose prime focus is on everyday work with patients. They are looking for recipes, how to handle overflow of information

in highly demanding populations. The course should help the trainees recognize the necessity of acquiring quality improvement skills as an investment for the future. This is one of the major challenges for the future of specialist training. Adult learning demands novel approaches in teaching, especially in areas, which are in the eyes of learners not immediately as applicable in everyday practice as straightforward clinical subjects. In designing the course, teachers need to be able to use approaches and methods flexibly and creatively in order to achieve positive results [20].

Some trainees take the proposed opportunity to assess and measure improvement of their practice. They found home assignments in which they assessed the tutors' offices according to the standard as useful. Only after using quality methods in practice trainees can experience the benefits of quality improvement course.

Discussion on quality improvement project

Quality improvement project followed four steps of PDCA cycle (plan-do-check-act, or Deming circle). The trainee participated in a national quality assessment campaign, which ranked his management of hypertension rather low on the list of Slovenian family doctors. These gave him a trigger to select management of hypertension as the topic for his quality improvement project. National guidelines [19] and a nationwide study on the management of hypertension in family practice [18] served him as a benchmark in setting targets while assessing the quality of care of hypertensive patients in his practice. Patients' records served as a source for data collection. Analysis showed below benchmark numbers of patients who reached target blood pressure values (10.6%) in the trainees practice. Recommendations from the guidelines were used for tailoring quality improvement interventions, i.e. counseling non-pharmacological treatment, life-style modification, individual adjustments of drug therapies, use of home blood pressure measurements, which is already widespread in Slovenian patients with hypertension [21] and 24-hours ambulatory blood pressure monitoring. He has set the quality target at 40% of hypertensive patients having their blood pressure readings in the target interval. Follow-up of patients was scheduled more rigorously every 3-6 months, with an option to have even more blood pressure readings with the practice nurse. Quality cycle proved to be successful in asthma patients' follow-up [22] and in more rational prescribing [23]. After six months there were 38.9 % of hypertensive patients having their blood pressure readings in the target interval, which was still below our

target, but we could demonstrate a positive change after applying quality methodology in everyday practice of a trainee. The next step could be a new cycle of activities to improve care of hypertensive patients or selection of new emerging quality topic [15].

The example of the case of arterial hypertension shows that if a trainee follows the program correctly, major changes in practice organization are possible with immediate effects on patient care [24].

The lessons learnt from this example for the trainee were:

- Arterial hypertension management can be improved;
- Careful adherence to the National Guidelines in performing diagnostic procedures is not sufficient to yield outcome (blood pressure control);
- Management should be adapted to the individual patient;
- Teamwork is important.

These messages were transferred later to the other trainees of the group, who could then profit from this experience, rather than from a theoretical lecture.

CONCLUSION

Slovenian curriculum for family practice specialist training covers items on quality improvement. Experience on combining theory and practice proved to be a valuable tool in teaching trainees quality improvement. One of the main obstacles in bringing quality improvement projects into practice during specialist training curriculum is a short time span between meetings at the department. Combining quality improvement and research showed good results both in teaching terms of adopting quality improvement and research skills as well real practice improvement, which is the main aim of any education. We should look at family practice specialist training curricula in greater depth and probably change the structure of assignments to allow trainees to change from being just observant to project participants, using the quality circle as a wheel of change, thus preparing our future family medicine specialists to cope with continuing scientific changes in medicine and demands toward reaching different targets imposed by science, policy maker or public.

ACKNOWLEDGEMENT

We would like to thank all participating patients and the nurse who was involved in the management of patients with hypertension.

REFERENCES

1. WONCA – Europe definition of Family Medicine. 2005. Available from: <http://www.woncaeurope.org>.
2. Heyrman J, editor. The EURACT Educational Agenda. European Academy of Teachers in General Practice. Leuven: EURACT; 2005.
3. European Training Charter for Medical Specialists, Charter on Continuing Medical Education in the EU, Medical Specialist Practice, Doctors' Directive, Inactive Part of On-call Work, European Health Policy Forum. Available from: www.ids-healthcare.com/.../European_Union...Specialists/.../g_supplier_4.html.
4. Whitman N. Learning and teaching styles: implications for teachers of family medicine. *Fam Med*. 1996; 28(5):321-5.
5. Howe A. Education in family medicine – gains and dangers. *Croat Med J*. 2008; 45(5):533-6.
6. Švab I, Yaphe Y, Correia de Sousa J, Passerini G. An international

- course for faculty development in family medicine: the Slovenian model. *Med Educ.* 1999; 33(10):780-1.
7. Bulc M, Svab I, Radic S, de Sousa JC, Yaphe J. Faculty development for teachers of family medicine in Europe: reflections on 16 years' experience with the international Bled course. *Eur J Gen Pract.* 2009; 15(2):69-73.
 8. Kalan Živčec G, Pajntar M. Quality in health care in Slovenia. Ljubljana: Medical Chamber of Slovenia; 2009.
 9. Borovecki A, Belicza B, Oreskovic S. 75th Anniversary of Andrija Štampar School of Public Health – What can we learn from our past for the future. *Croat Med J.* 2002; 43(4):371-3.
 10. Švab I. General practice in the curriculum in Slovenia. *Med Educ.* 1998; 32(1):85-8.
 11. Bulc M, Svab I, Pavlic DR, Kolsek M. Specialist training of Slovene family physicians. *Eur J Gen Pract.* 2006; 12(3):128-32.
 12. Content of training in general practice. Available from: <http://www.zdravniskazbornica.si/zs.asp?FolderId=708#Druzinska>.
 13. DeVellis RF. Scale Development: Theory and Application. Thousand Oaks: Sage Publications; 2003.
 14. Živčec Kalan G, Švab I, Petek Šter M, Kersnik J, Rotar Pavlič D. Research methodology. Manual for vocational trainees. Available from: <http://www.mf.uni-lj.si/dokumenti/9189b40370928b6137c22c71d71212a6.pdf>.
 15. Kersnik J. Stages of quality improvement. In: Quality in General Practice. Ljubljana: Sekcija za splošno medicino SZD; 1995. p.35-50.
 16. Pajntar M, Leskošek B. Results of the project: "Quality healthcare in Slovenia". *Zdrav Vestn.* 2002; 71:765-71.
 17. Pajntar M, Leskošek B, Verdenik I. Results and novelty in the definition of the quality of care in Slovenia. *Isis.* 2007; 16(1):34-40.
 18. Petek Šter M, Svab I. Blood pressure control in patients with arterial hypertension in Slovenia. *Zdrav Vestn.* 2007; 76(6):379-403.
 19. Accetto R, Brguljan Hitij J, Dobovišek J, Dolenc P, Salobir B. Slovenian guidelines for the management of arterial hypertension 2007. *Zdrav Vestn.* 2008; 77(7):349-63.
 20. Antić Z. Toward uniformity in English for medical purpose: evaluation and design. *Srp Arh Celok Lek.* 2009; 137(7-8):454-7.
 21. Petek Šter M, Svab I, Klancic D. Proportion and characteristics of patients who measure their blood pressure at home: nationwide survey in Slovenia. *Srp Arh Celok Lek.* 2009; 137:52-7.
 22. Schneider A, Wensing M, Biessecker K, Quinzler R, Kaufmann-Kolle P, Szecsenyi J. Impact of quality circle for improvement of asthma care: results of a randomized controlled trial. *J Eval Clin Pract.* 2008; 14(2):185-90.
 23. Geller JC, Cassens S, Brosz M, Keil U, Bernarding J, Kropf S, et al. Achievement of guidelines-defined treatment goals in primary care: the German coronary risk management (CoRiMa) study. *Eur Heart J.* 2007; 28(24):3051-8.
 24. Lemmens K, Strating M, Huijsman R, Nieboer A. Professional commitment to changing chronic illness care: results from disease management programmes. *Int J Qual Health Care.* 2009; 21(4):233-42.

Настава о унапређењу квалитета за лекаре на специјализацији породичне медицине у Словенији

Марија Петек Штер¹, Игор Михаиловић², Игор Шваб¹, Јанко Керсник¹

¹Одељење за породичну медицину, Медицински факултет, Универзитет у Љубљани, Словенија;

²Приватна ординација „Игор Михаиловић“, Радље об Драви, Словенија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Квалитет је део наставног програма медицинских факултета у читавом свету. Он заузима посебно место у породичној медицини, јер прати специфична правила прихваћена у оквиру ове дисциплине. С обзиром на своје особности, још је значајније да квалитет наставе постане део наставног програма специјализације из ове области.

Циљ рада Циљ рада је био да се опише унапређење квалитета наставног програма специјализације породичне медицине у Словенији, те укаже на њене практичне импликације и стечена искуства.

Методе рада У раду се описује наставни програм специјализације породичне медицине који такође обухвата тему о начинима побољшања квалитета. Користе се наставни задаци и истраживачки протоколи да би се у свакодневној пракси подстакла примена квалитетних метода. Наводи се пример једног таквог истраживачког протокола који је са-

чинио један специјализант, како би се илустровао сам процес његове израде. Анализира се процена специјализаната наставног програма о унапређењу квалитета.

Резултати Пројекат о унапређењу квалитета обухватио је 199 особа оболелих од артеријске хипертензије који су били млађи од 80 година. При првом мерењу само 21 испитаник (10,8%) је имао крвни притисак у оквиру препоручених вредности. Након унапређења квалитета, код 77 испитаника (38,9%) крвни притисак је био у оквиру препоручених вредности, што је био статистички значајан напредак ($p < 0,001$).

Закључак Квалитетна настава из породичне медицине мора да буде саставни део специјалистичког наставног програма којим ће се утемељити потреба примене метода које прате принципе савременог образовања. Резултати наставног процеса могу, штавише, да се мере на основу постигнутог унапређења квалитета здравствене неге.

Кључне речи: квалитет; едукација; стручна настава

Orthograde Endodontic Retreatment of Teeth with Individual Cast Posts: Report of Two Cases

Bojana Ramić¹, Igor Stojanac², Milica Premović², Milan Drobač², Ljubomir Petrović²

¹Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia;

²Dental Clinic of Vojvodina, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

SUMMARY

Introduction The failure of primary endodontic treatment is manifested by various clinical symptoms following endodontic therapy or, more frequently, by the development of chronic inflammatory process in the apex region without any subjective symptoms. In case of unfavorable outcome of the primary endodontic treatment, orthograde endodontic retreatment is the method of choice for a prolonged therapy.

Outline of Cases Two female patients, 47 and 44 years old, were presented at the Dental Clinic of Vojvodina for endodontic retreatment of teeth 22, 23 and 13, within the repeated prosthetic restoration. Intraradicular individual cast posts were removed using ultrasonic instruments. Remains of gutta-percha were removed by engine driven rotary re-treatment files, root canals were shaped and cleaned using the crown-down technique, and obturated with gutta-percha and epoxy-resin-based sealer using the lateral compaction technique.

Conclusion When there are metal posts or broken instruments in the root canal, the use of ultrasonic instruments is considered a safe method characterized by negligible tooth substance loss and minimal root damage causing fractures and perforations, and the entire procedure is effective and predictable. Non-surgical orthograde endodontic retreatment, when properly performed in accessible and penetrable root canals, achieves a high cure rate, good and lasting results and eliminates the need for radical procedures, such as apical surgery or tooth extraction. When nonsurgical endodontic retreatment is done, treated teeth must be restored by full coronal coverage as soon as possible, to prevent coronal leakage or fracture.

Keywords: endodontic retreatment; rotary retreatment endodontic files; individual cast post; ultrasonic endodontic instruments

INTRODUCTION

According to the available literature data the success rates of endodontic treatment range from 70% to 95% [1, 2, 3]. Factors that can affect the endodontic therapy outcome include preoperative pulp condition, root canal anatomy, presence of bacterial infection in the root canal, occurrence and extent of periradicular lesions, shaping and cleaning method, root canal filling level in relation to apical opening, as well as the quality of coronal restoration [4]. In the view of modern approach to the root canal therapy, the instrumentation and obturation of the radicular space must be completed at the level of apical constriction [5]. However, the apical constriction is often hardly accessible, which is due to a curved or complexly shaped root canal, separated instruments, improperly determined working length of the canal and inadequate instrumentation or obliteration of the root canal system [6]. All aforementioned factors significantly contribute to the failure of endodontic treatment manifested by various clinical symptoms following endodontic therapy or, more frequently, by development of chronic inflammatory process in the apical opening region without any subjective symptoms. In such symptomless cases the chronic periapical lesion is mostly diagnosed only

randomly by radiographic image analysis, frequently associated with untreated or inadequately obturated root canal.

In case of unfavorable outcome of the primary endodontic treatment, the following strategies could be considered: repeated endodontic treatment, apical surgery and retrograde obturation, or extraction and intentional tooth replantation [7]. Repeated endodontic treatment or retreatment, if applicable, is the method of choice for a second line intervention. Besides adequate oral hygiene and patient's motivation, the prerequisites for a predictable retreatment outcome include: appropriate periodontal status, unrestricted access to the root canal, patency along the entire length of the root canal and the possibility of coronal reconstruction [8].

Repeated endodontic treatments are frequently needed in clinical practice to restore teeth with different obstructions of the root canal system such as calcifications, separated instrument fragments or presence of intracanal posts in the root canal [9]. A range of instruments and techniques are applied to remove broken instruments or posts from the root canal, including special trepanning drills [10], various ultrasound instruments [11], extractors [12], as well as different accessories such as solvents, chelators, and irrigants [13]. The removal of individual cast posts presents a particular

Correspondence to:

Igor STOJANAC
Dental Clinic of Vojvodina
Hajduk-Veljkova 12
21000 Novi Sad
Serbia
stojanac@uns.ac.rs

problem because of frequent complications, e.g. weakening, perforation or fracture of the remaining root structure [14]. Factors determining the success and predictability of the procedure encompass skill and experience of the dentist, availability of appropriate equipment and instrumentation, length, shape and diameter of the post and type of cement used for fixing the post inside the root canal [7].

The aim of this case report is to present the course and outcome of endodontic retreatment after removal of an individual cast posts object from the root canal.

CASE REPORT 1

A 47-year-old female patient presented at the Department of Restorative Dentistry and Endodontics of the Clinic of Dentistry of Vojvodina for an endodontic retreatment of teeth 22 and 23 within the repeated prosthetic restoration. Anamnestic data revealed a sensation of discomfort and mild pain sensitivity of the second left maxillary incisor during chewing.

Clinical examination revealed moderate percussion sensitivity of both teeth, whereas retroalveolar radiograph revealed „metal-density” shadows corresponding to the individual cast posts and cores and metal-ceramic crowns. Further comprehensive analysis of radiograph using a magnification loupe (×5) demonstrated absence of root canal filling and presence of a clearly margined radiopaque area in the apex region of the second left maxillary incisor. Inadequate root canal obturation not reaching the apical constriction was observed in the apical third of the left maxillary canine tooth (Figure 1a).

CASE REPORT 2

A 44-year-old female patient was referred to the Department of Restorative Dentistry and Endodontics for endodontic retreatment of the maxillary right canine.



Figure 1a-b. Retroalveolar radiographs revealed „metal-density” shadows corresponding to the individual cast posts and cores and metal-ceramic crowns. Note the absence of root canal filling and presence of clearly margined radiopaque area in the apex region of the second left maxillary incisor and inadequate root canal obturation not reaching the apical constriction in the apical third of the left and right maxillary canines.

Radiographic examination showed the presence of inadequate filling of the root canal with individual post and core that demanded repeated prosthetic restoration (Figure 1b).

After establishing the diagnosis and indications for endodontic retreatment the removal of metal-ceramic crowns and part of individual cast posts was carried out, assuring to preserve a sufficiently long portion of post extending from the root canal. Removal of individual cast posts from the root canals was carried out using an ultrasonic scaler Mini-Master Piezon (EMS–Electro Medical Systems SA, Switzerland) equipped with „dry work” hand pieces. During the first stage, to remove visible cement portion around the cone, a special hand piece was applied (Instrument RT1 part no: DS-066A, EMS – Electro Medical Systems SA, Switzerland), followed by working with the hand piece for the removal of intracanal pins of all kinds (Instrument D part no: DS-005A, EMS – Electro Medical Systems SA, Switzerland) (Figure 2).

Ultrasonic vibrations were applied in all directions related to the longitudinal axis of individual cast posts, continually for maximum 15 seconds to avoid excessive heating of the surrounding dentin. The effect of ultrasonic vibrations on zinc-phosphate cement used for fixing the posts resulted in loosening the intracanal post from the retention cavity thus enabling careful and gentle removal of the intracanal post only by the use of Pean forceps, without rotating movement. The removal of the intracanal posts from the root canals enabled free access to the root canal and endodontic retreatment, which was performed during the same visit.



Figure 2. Ultrasonic scaler Mini-Master Piezon equipped with „dry work” hand piece for removal of intracanal pins of all kinds



Figure 3. D-RaCe retreatment files specially designed for filling removal of the coronal and the middle/apical third of the root canal

A cotton wool ball soaked with eucalyptus oil was placed onto the visible part of gutta-percha in order to soften the cone. After softening time of about 2 minutes the residues of root filling material from the root canal were removed using full-rotation endodontic instruments (*D-RaCe*, *FKG Dentaire S.A., Chaux-de-Fonds, Switzerland*) (Figure 3). The instruments DR1 and DR2 were used. The retreatment files DR1 (type size 0.30 – Taper 10%, at 1000 rpm) and DR2 (type size 0.25 – taper 4%, at 600 rpm) are designed for filling removal of the coronal third and the middle/apical third of the root canal, respectively. During operation, the debris was periodically removed from the instruments and procedure continued with mild apical pressure until the instrument was completely clear.

After complete removal of gutta-percha working lengths were determined applying an electronic apex-locator (*ProPex II*, *Dentsply/Maillefer, Ballaigues, Switzerland*), and both root canals were shaped using the crown-down technique [15,16]. Shaping and cleaning of the root canal was performed utilizing the nickel-titanium rotary instrument with greater conicity (*BioRaCe*, *FKG Dentaire S.A., Chaux-de-Fonds, Switzerland*) applying copious irrigation with sodium-hypochlorite (1%) and lubrication (*Glyde File*, *DeTrey/Dentsply, Konstanz, Germany*). After drying the root canals with paper points final obturation was performed using gutta-percha points of greater conicity (*Gutta Percha .06 Taper*, *FKG Dentaire S.A., Chaux-de-Fonds, Switzerland*) and epoxy-resin based paste for permanent obturation (*AH Plus*, *Dentsply/Maillefer, Ballaigues, Switzerland*), employing the cold lateral-compaction technique.

The control radiography was performed immediately after endodontic retreatment, revealing two homogeneously obturated root canals with apical filling levels corresponding to electronically determined working lengths (Figures 4a and 4b).

DISCUSSION

Non-surgical orthograde endodontic retreatment, when properly performed in accessible and penetrable root

canals, achieves a high cure rate, good and lasting results and eliminates the need for radical procedures, such as apical surgery or tooth extraction. Contrary to a common clinical practice in our country, where repeated endodontic treatment mostly implies and indicates a retrograde surgical procedure, Pennington's [17] reports based on a comprehensive cost-effectiveness study indicated that, in case of initial endodontic treatment failure, repeated orthograde endodontic treatment and implant replacement should be considered a second and third line intervention, whereas retrograde surgical treatment is not indicated.

When speaking about removal of macro-mechanical retention elements or broken instruments from the root canal application of ultrasound is considered safe method characterized by negligible tooth substance loss and minimal root damage causing fractures and perforations, and the entire procedure is fast, effective and predictable [18]. If the tooth stump is covered with crown, as in the case presented, it must be removed in case of suspect microleakage or recurrent caries. Also, the crown must be displaced to enable unrestricted access to the individual cast post and core. Via the ultrasonic tip vibrations are applied and transferred through the metal post and break the intermediary cement layer fixing the post to the dentin walls of intraradicular retention cavity. The procedure is continued until the post is dislodged from the retention cavity [19]. The uncemented post is then removed from the retention cavity, i.e. root canal, by a straight, non-rotating movement using a pincette or Pean forceps.

The presented method minimizes tooth structure loss and significantly reduces the risk of damaging the remaining tooth tissue [18]. However, thin and fragile ultrasonic instruments should be avoided because of potential breakage, particularly in cases of prolonged usage. Over dimensioned ultrasonic instruments are also inadequate, impeding applications of ultrasonic energy from various directions [9].

Gutta-percha is the most commonly used material for root canal obturation, thus its removal from the canal is most frequently required during repeated endodontic treatment. The removal is performed using hand and/or rotary endodontic instruments, applying heat, ultrasound, solvents and the combination thereof. An effective and less time consuming method, applied in the case presented, is employment of engine-driven rotary endodontic instruments specially designed for endodontic retreatment. The advantage of this method is that apical advancement of the instrument results in evacuation of gutta-percha in a coronal direction; however, it is applicable only in straight portions of the canal, which is the main drawback of this technique. Besides the endodontic instruments, either hand or engine-driven rotary ones, a range of solvents are applied for the removal of gutta-percha residues. Chloroform proved to be the fastest and most effective solvent, yet it is not widely used because of its toxicity and potential carcinogenic effect. Some alternative solvents are halothane, methyl chloroform, xylene, eucalyptus oil, orange oil, carbon disulfide and benzene [7]. It is to be noticed that solvents are only secondary agents intended for softening the

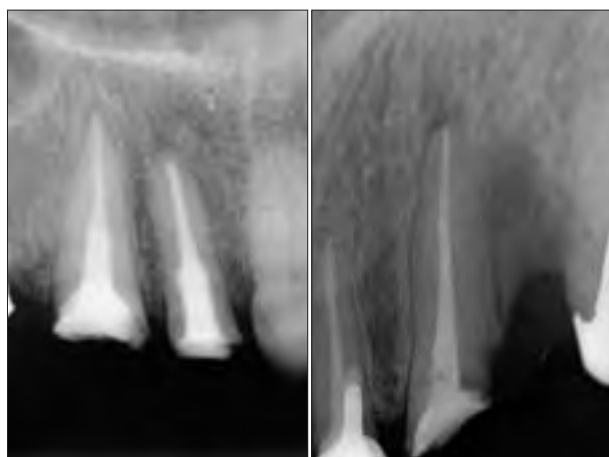


Figure 4a-b. The control radiography shows homogeneously obturated root canals with apical filling levels corresponding to electronically determined working lengths

gutta-percha, and complete removal requires appropriate instrumentation [20]. After the removal of post and root filling residues from the canal, and its shaping and cleaning, the root canal can be re-filled.

In order to protect the remaining tooth structure and prevent coronal microleakage a prompt and adequate coronal restoration adjusted to post-therapeutic crown morphology and root system is essential after completed endodontic retreatment.

A comprehensive epidemiological study conducted by Salehrabi [21] in 50 states of the USA encompassed 1,462,936 endodontically treated teeth in 1,126,288 patients. The research revealed that 97% of teeth were retained in the oral cavity after an adequate endodontic treatment, whereas tooth extraction was indicated in only 3% of teeth. Analysis of extracted teeth demonstrated the lack of adequate and prompt coronal restoration in 85% of cases. The most common cause was complete absence or filling or multi-surface amalgam or composite fillings that often underwent fractures.

In the cases presented here prosthetic reconstruction of the second left maxillary incisor and canines were performed immediately after completed root canal filling, which significantly contributed to the successful outcome of endodontic retreatment.

As regards the experience of the clinician as a factor contributing to the quality of endodontic retreatment, if soundly established and defined current principles of endodontics are followed and with an appropriate application of contemporary instrumentation and techniques (as in the case reported) previous experience of the dentist is not to be considered essential for the quality of endodontic retreatment [22].

The presented cases are particularly interesting since the root canal of second left maxillary incisor did not contain root filling, whereas root fillings of the canines did not reach apical constrictions, thus excluding retrograde surgical retreatment as a possible first line intervention.

In conclusion, the presented cases clearly demonstrated that the difficult task of removing individual cast posts could be readily performed with the aid of the ultrasonic device.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors gratefully thank FKG Dentaire S.A., Chaux-de-Fonds, Switzerland, for valuable support.

REFERENCES

1. Sjögren U, Figdor D, Persson S, Sundqvist G. Influence of infection at the time of root filling on the outcome of endodontic treatment of teeth with apical periodontitis. *Int Endod J.* 1997; 30:297-306.
2. Weiger R, Axmann-Krcmar D, Löst C. Prognosis of conventional root canal treatment reconsidered. *Endod Dental Traumatol.* 1998; 14:1-9.
3. Ørstavik D. Time-course and risk analyses of the development and healing of chronic apical periodontitis in man. *Int Endod J.* 1996; 29:150-5.
4. Friedman S. Prognosis of initial endodontic therapy. *Endodontic Topics.* 2002; 2:59-88.
5. European Society of Endodontology. Quality guidelines for endodontic treatment. *Int Endod J.* 1994; 27:115-24.
6. Weine FS. *Endodontic Therapy.* 5th ed. St Louis: Mosby-Year Book; 1996.
7. Torabinejad M, Walton RE. *Endodontics: Principles and Practice.* 4th ed. St. Louis, MO: Saunders, Elsevier Inc; 2009.
8. Ng YL, Mann V, Gulabivala K. Outcome of secondary root canal treatment: a systematic review of the literature. *Int Endod J.* 2008; 41:1026-46.
9. Ruddle CJ. Nonsurgical endodontic retreatment. *J Calif Dent Assoc.* 2004; 32:474-84.
10. Fors UGH, Berg JO. Endodontic treatment of root canals obstructed by foreign objects. *Int Endod J.* 1986; 19:2-10.
11. Meidinger DL, Kabes BJ. Foreign object removal utilizing the Cavi-Endo ultrasonic instrument. *J Endod.* 1985; 11:301-4.
12. Gettleman BH, Spriggs KA, Messer HH, El Deeb ME. Removal of canal obstructions with the Endo Extractor. *J Endod.* 1991; 17:608-11.
13. Hulsmann M. The removal of silver cones using different techniques. *Int Endod J.* 1990; 23:298-303.
14. Altshul JH, Marshall G, Morgan LA, Baumgartner JC. Comparison of dentinal crack incidence and of post removal time resulting from post removal by ultrasonic or mechanical force. *J Endod.* 1997; 23:683-6.
15. Petrović LJ. Savremeni koncept endodontske terapije – pregledni rad. *Zbornik radova Simpozijuma stomatologa i saradnika,* Novi Sad, 2010; p.36-9.
16. Drobac M, Stojanac I, Petrović LJ. Crown-down tehnika: standard kvalitetnog oblikovanja i čišćenja kanala korena zuba – naša iskustva. *Zbornik sažetaka prvog kongresa stomatologa Vojvodine sa međunarodnim učešćem,* Novi Sad, 2008; p.47.
17. Pennington MW, Vernazza CR, Shackley P, Armstrong NT, Whitworth JM, Steele JG. Evaluation of the cost-effectiveness of root canal treatment using conventional approaches versus replacement with an implant. *Int Endod J.* 2009; 42:874-83.
18. Hauman CHJ, Chandler NP, Purton DG. Factors influencing the removal of posts. *Int Endod J.* 2003; 36:687-90.
19. Garrido AD, Fonseca TS, Alfredo E, Silva-Sousa YT, Sousa-Neto MD. Influence of ultrasound, with and without water spray cooling, on removal of posts cemented with resin or zinc phosphate cements. *J Endod.* 2004; 30:173-6.
20. Horvath SD, Altenburger MJ, Numann M, Wolkewitz M, Schirrmeister JF. Cleanliness of dentinal tubules following gutta-percha removal with and without solvents: a scanning electron microscopic study. *Int Endod J.* 2009; 42:1032-8.
21. Salehrabi R, Rotstein I. Endodontic treatment outcomes in a large patient population in the USA: an epidemiological study. *J Endod.* 2004; 30:846-50.
22. Stoll R, Betke K, Stachniss V. The influence of different factors on the survival of root canal fillings: a 10-year retrospective study. *J Endod.* 2005; 31:783-90.

Поновно ортоградно ендодонтско лечење зуба с индивидуалним каналним надоградњама – приказ два случаја

Бојана Рамић¹, Игор Стојанац², Милица Премовић², Милан Дробац², Љубомир Петровић²

¹Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Нови Сад, Србија;

²Клиника за стоматологију Војводине, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Нови Сад, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Код неуспешног примарног ендодонтског лечења поновљена ендодонтска терапија, или ендодонтски ретретман, јесте терапија избора уколико ју је могуће извести. Опструкције канала корена зуба, ако постоје, неопходно је претходно уклонити, како би се неометано приступило каналном простору и применило поновно ендодонтско лечење.

Приказ болесника Две пацијенткиње старости од 47 година и 44 године јавиле су се на Одељење за болести зуба и ендодонцију Клинике за стоматологију Војводине ради уклањања индивидуалних ливених надоградњи и ендодонтског ретретмана зуба 22, 23, односно 13. Надоградње су уклоњене применом ултразвучног апарата и специјалног наставка намењеног у те сврхе. Остаци старог пуњења уклоњени су машинским ендодонтским инструментима пуне ротације, канали корена су обрађени применом тзв. *crowн-down* технике, а оптурација је извршена гутаперка-поенима и пастом за коначну оптурацију на бази епоксидне смоле методом хладне латералне компакције.

Закључак Нехируршки, ортоградни, ендодонтски ретретман, уколико подразумева правилан рад на проходним каналима корена зуба, даје висок проценат излечења, добре и дуготрајне резултате, те нису потребни радикалнији начини лечења, као што су апикална хирургија и вађење зуба. Када се говори о уклањању макромеханичких елемената ретенције из канала корена, сматра се да примена ултразвука представља безбедан начин рада, уз занемарљив губитак зубне супстанце и веома мала оштећења корена зуба, а читав поступак је брз, ефикасан и предвидљив. Најефикаснији и најбржи начин за уклањање гутаперке из канала корена јесте употреба машинских инструмената пуне ротације. Након успешно завршеног ретретмана неопходна је правовремена и адекватна коронарна рестаурација, како би се заштитила преостала зубна структура и спречило коронарно микроцурење.

Кључне речи: ендодонтски ретретман; ротирајући ендодонтски инструменти за ретретман; индивидуалне каналне надоградње; ултразвучни ендодонтски инструменти

Примљен • Received: 07/02/2011

Прихваћен • Accepted: 16/06/2011

Adrenocorticotrophin-Dependent Hypercortisolism: Imaging versus Laboratory Diagnosis

Milina Tančić-Gajić¹, Svetlana Vujović^{1,2}, Miomira Ivović¹, Miloš Stojanović¹, Ljiljana Marina¹, Marija Barać¹, Dragan Micić^{1,2}

¹Clinic for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

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

SUMMARY

Introduction Cushing's syndrome results from inappropriate exposure to excessive glucocorticoids. Untreated, it has significant morbidity and mortality.

Case Outline A 38-year-old woman with a typical appearance of Cushing's syndrome was admitted for further evaluation of hypercortisolism. The serum cortisol level was elevated without diurnal rhythm, without adequate suppression of cortisol after 1 mg dexamethasone suppression test. 24-hour urinary-free cortisol level was elevated. Differential diagnostic testing indicated adrenocorticotrophin (ACTH)-dependent lesion of the pituitary origin. Pituitary abnormalities were not observed during repeated MRI scanning. Inferior petrosal sinus sampling (IPSS) was performed: 1) Baseline ratio ACTH inferior petrosal sinus/peripheral was <2; 2) Corticotropin-releasing hormone (CRH) stimulated ratio ACTH inferior petrosal sinus/peripheral was <3; 3) Baseline intersinus ratio of ACTH was <1.4; 4) Increase in inferior petrosal sinus and peripheral ACTH of more than 50 percent above basal level after CRH; 5) Baseline ratio ACTH vena jugularis interna/peripheral was >1.7. Transsphenoidal exploration and removal of the pituitary tumor was performed inducing iatrogenic hypopituitarism. Postoperative morning serum cortisol level was less than 50 nmol/l on adequate replacement therapy with hydrocortisone, levothyroxine and estro-progestagen.

Conclusion No single test provides absolute distinction, but the combined results of several tests generally provide a correct diagnosis of Cushing's syndrome.

Keywords: adrenocorticotrophin; Cushing's syndrome; pituitary gland anterior; sampling; inferior petrosal sinus

INTRODUCTION

Endogenous Cushing's syndrome (CS) is a clinical state resulting from prolonged, inappropriate exposure to excessive cortisol secretion with a subsequent loss of the normal feedback mechanism of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the normal circadian rhythm of cortisol secretion. The etiology of CS may be excessive adrenocorticotrophin (ACTH) production, most commonly from a pituitary adenoma, or from a nonpituitary tumor (ACTH-dependent CS) or less often excessive autonomous secretion of cortisol from a hyperfunctioning adrenocortical tumors and bilateral adrenal hyperplasia (ACTH-independent CS). The diagnosis of CS remains a considerable challenge in clinical endocrinology [1].

CASE REPORT

A 38-year-old woman was admitted to our Clinic for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases with suspected ectopic CS. At 33 years of age she was hospitalized at a regional hospital because of the appearance of purple striae, hirsutism, oligomenorrhea, high blood pressure and high blood glucose. The diagnosis of ACTH-dependent CS was

made (cortisol=1017 nmol/l; absence of circadian rhythm of cortisol secretion 776/759/761 nmol/l; failure to suppress cortisol in low-dose dexamethasone suppression tests (DST 1 mg, cortisol=579 nmol/l; ACTH=87.2 pg/ml). A computed tomography (CT) of the abdomen and chest, as a magnetic resonance imaging (MRI) of the sellar region recorded regular findings. At 35 years of age CRH test was done at the regional hospital (3 values without specifying the time of sampling; ACTH=148/150/130 ng/l; cortisol=1224/1121/1033 nmol/l), and the diagnosis of ectopic CS was passed. Since then, the patient has been regularly on ketoconazole which was withdrawn two months before admission to our Clinic. She gave birth at 19 years of age. The father died of lung cancer, and the grandfather had lymphoma. The patient did not consume alcohol and was an ex-smoker.

On examination she presented typical somatic symptoms of hypercortisolemia (Figure 1): dry skin, easy bruising, facial plethora and fullness, violaceous striae, dorsocervical and supraclavicular fat pads, truncal obesity and hirsutism (Ferriman-Gallway score was 13). Visible mucous membranes were of normal color. The patient's hypertension was under control with antihypertensive drugs. The remainder of the physical examination revealed no abnormalities.

Correspondence to:

Milina TANČIĆ-GAJIĆ
Clinic for Endocrinology, Diabetes
and Metabolic Diseases
Clinical Center of Serbia
Dr Subotića 13, 11000 Belgrade
Serbia
mtancicgajic@yahoo.com

Biochemical blood analysis showed high white blood cell count (12.4 cells per liter), elevated values of total cholesterol (7.55 mmol/l) and triglycerides (2.6 mmol/l). Hypokalemia was not observed. Satisfactory glycemic control was achieved with oral antihyperglycemic drugs (HbA1C=6.8%). Other biochemical analyses were all normal.

Hormone analysis included:

A)

1. High midnight plasma cortisol (cortisol=401 nmol/l)
2. High 24-hour urinary-free cortisol (UFC) (UFC=1117 nmol/l)



Figure 1. Patient before surgery with facial rounding and plethora, violaceous striae, supraclavicular fat pads and truncal obesity



Figure 2. Patient six months after surgery without facial plethora and fullness

3. Lack of suppression by low-dose dexamethasone suppression tests (DST 1 mg) (cortisol=934 nmol/l)
4. Lack of suppression by Longer low-dose dexamethasone suppression tests (2 mg/d for 48 hrs) (LDDST) (cortisol=363 nmol/l).

CS diagnosis was confirmed.

B) normal and high value of ACTH (ACTH=17.4/ 95.6 ng/l)

ACTH dependent CS was confirmed.

C)

1. Plasma cortisol suppression above 50% was achieved (83%) by high-dose dexamethasone suppression tests (HDDST)
2. Increment in the levels of ACTH above the baseline level exceeded 50% (85%) and the increment in the levels of cortisol above the baseline level exceeded 20% (23%) in corticotropin-releasing hormone (CRH) stimulation test.

Pituitary CS was confirmed.

The values of tumor markers and other hormones were within normal limits.

Repeated MRI of the sellar region (splitting into 3 mm sections in spin echo sequences T1W, T2W and PD) were unable to give clear-cut evidence for a pituitary neoplasm.

The next step was bilateral simultaneous inferior petrosal sinus sampling (IPSS) with CRH administration. IPSS yielded the following results:

1. Central/ peripheral (C/P) ACTH ratios at the level of sinus petrosus inferior (SPI), before the administration of CRH was < 2 (C/P=1.1)
2. C/P ACTH ratios at the level of SPI after the administration of CRH was <3 (C/P=1.3)
3. Intersinus ratio - left: dextral (L:D) was <1.4 (L:D=1.3)
4. Increment in levels of ACTH above the baseline level exceeded 50% at the level of SPI (128.8%) and at the level of periphery (80.3%) after the administration of CRH
5. C/P ACTH ratios at the level of internal jugular vein (IJV) was >1.7 (1.9)

At the Clinic of Neurosurgery, the exploration of the pituitary gland by transsphenoidal approach and surgical removal of adenoma was done. Histological findings showed many small fragments of yellowish color, one of which showed signs of some degree of atrophy. Signs of compression atrophy would indirectly indicate a possibility of adenoma, which was probably aspirated during surgery.

Postoperative follow-up during 2 years showed biochemical and clinical remission (Figure 2) of CS (ACTH<1.0 ng/l, cortisol=13.5 nmol/l). Due to the development of iatrogenic hypopituitarism, the patient was put on adequate hormone substitution with hydrocortisone, levothyroxine, estrogen-progestagen therapy without treatment for diabetes and hypertension. There were no signs of diabetes insipidus.

DISCUSSION

ACTH-dependent CS (accounts for 80-85% of cases of endogenous CS) includes Cushing's disease and ectopic

ACTH/CRH syndrome. Cushing's disease is defined as a specific type of CS due to excessive pituitary ACTH secretion from a pituitary tumor. This is the most frequent type of CS and is responsible for about 70% of reported cases. Cushing's disease is much more common in women than in men (female:male ratio of about 8:1) and the age at diagnosis is usually 20–40 years. Nonpituitary ACTH secreting tumors are mostly neuroendocrine tumors; carcinoid (bronchial, pancreatic, thymic, intestinal, ovarian) pancreatic islet cell tumors, medullary thyroid cancer, as well as more aggressive malignant tumors. Carcinoma with ectopic ACTH secretion appears more frequently in men and the peak age incidence is 40–60 years. It is characterized by abrupt onset of pronounced hypercorticism, with hyperpigmentation, hypokalemia, alkalosis, loss of weight and anemia. Less aggressive neuroendocrine tumors with ectopic ACTH secretion have a slower clinical course, with clinical presentation and response to standard dynamic hormonal tests as ACTH secreting pituitary adenoma. Hyperpigmentation, hypokalemic alkalosis and anemia may not always be present. Ectopic CS is associated with a co-secretion of other hormones and peptides; carcinoembryonic antigen, somatostatin, chromogranin A, calcitonin, gastrin, glucagon, vasoactive intestinal peptide, alpha-fetoprotein and others, which can be important in the differential diagnosis of ACTH-dependent CS. Our patient was a young woman with clinical signs of hypercorticism and without electrolyte disorders.

Hormonal diagnosis of endogenous CS includes an excessive chronic cortisol secretion, loss of the normal circadian rhythm of cortisol secretion and lack of suppression by exogenous steroids [1, 2].

First-line diagnostic tests for the diagnosis of CS are:

1. UFC; UFC values 4-fold higher than the upper limit of normal can be considered diagnostic for this condition (sensitivity (SZ) 95–100%, specificity (SP) 98%).
2. DST-1mg; SZ 98%, SP 87.5%, plasma cortisol below 50 nmol/l excludes active CS at that time.
3. Late-night (23 hrs) salivary cortisol; SZ i SP 90–95%, salivary cortisol below 4.3 nmol/l excludes active CS at that time.

Second-line diagnostic tests for the diagnosis of CS are:

1. Plasma cortisol circadian rhythm-midnight plasma cortisol; plasma cortisol is above a cut-off value of 50 nmol/l when measured at midnight in hospitalized, sleeping CS patients, SZ 100%, SP is lower.
2. LDDST; normal response consists of plasma cortisol to less than 50 nmol/l in the morning after the last dose of dexamethasone, SZ and SP 97–100%.
3. combined LDDST/CRH test in distinguishing CS from pseudo-CS. Plasma cortisol value 15 min after CRH is over 38 nmol/l in patients with CS, but remains suppressed in normal individuals and in patients with pseudo-CS.

Once Cushing's syndrome has been diagnosed the next step is to determine whether the pathologic state is ACTH-dependent with the location of the site of ACTH

overproduction, or ACTH-independent. Differential diagnostic tests are:

1. ACTH measurement

- a) ACTH values below 5 or 10 pg/ml suggest an ACTH-independent cause of CS
- b) ACTH values between 10 and 20 or 5–10 pg/ml require additional differential diagnostic testing
- c) ACTH values over 20 or 10 pg/ml suggest an ACTH-dependent cause of CS.

2. HDDST – for distinguishing ACTH-dependent from ACTH-independent CS. This test distinguishes pituitary from ectopic sources of ACTH with SZ and SP from 60% to 80% when a cut-off of plasma cortisol suppression above 50% is used.

3. CRH stimulation test – for distinguishing pituitary from ectopic sources of ACTH [increase above the baseline in ACTH 50%, SZ 86% and SP 95%; vs. cortisol 20%, SZ 91% and SP 95%; in evaluated time points (ACTH 15–30 min; cortisol 15–45 min)].

4. Desmopressin and other tests under investigation [1–4].

Imaging methods are of less importance than laboratory confirmation of the diagnosis of pituitary CS. MRI of the pituitary with gadolinium enhancement currently exhibits a sensitivity of approximately 60–70% in identifying a pituitary microadenoma and should be the imaging modality of choice. In selected cases, T2-weighted MR images (the signal intensity of pituitary adenomas is slightly hyperintense) can be of use when a tumor is not demonstrated on standard T1-contrasted images (hypointense). Approximately 5% of pituitary microadenomas can take up gadolinium becoming isointense to the normal pituitary gland [4]. Dynamic MR imaging and MRI which involves acquiring thin image sections of 1-mm thickness may be a better solution compared with standard MR imaging [5].

When differential diagnostic tests indicate the pituitary CS, and MRI cannot determine the pituitary adenoma, as in our case, the next step is IPSS. Early major series reported the procedure to be 100% sensitive and specific for the diagnosis of pituitary-dependent Cushing's disease when using threshold central; peripheral ACTH ratios of 2:1 before, and central: peripheral ACTH ratios of 3:1 after the administration of CRH. New data indicate that false negative results after IPSS procedures are significantly more common than previously appreciated, and that a negative IPSS does not rule out a pituitary source [6, 7, 8]. Some patients with a false negative IPSS response exhibited a robust increase in peripheral ACTH level after CRH, as in the case of our patient, suggesting that the production of ACTH by the pituitary adenoma was not adequately sampled and perhaps either was not draining into the petrosal venous system or had been diluted by nonpituitary venous blood. Transsphenoidal exploration should be considered in all patients with unsuccessful IPS catheterizations after negative body imaging if other endocrine evaluation is consistent with a pituitary source [6]. An intersinus ratio of 1.4 or greater has been suggested as being consistent with the ipsilateral localization of a microadenoma. Recommendations for

ipsilateral hemihypophysectomy, in the absence of a clear tumor being visualized at operation, on the basis of the lateralizing data from inferior petrosal sinus sampling are hard to substantiate since in 20–50% of cases the tumor may be contralateral [7]. Because of the dilution of ACTH in the jugular vein, (C/P) internal jugular vein sampling ratios are lower than IPSS ratios in patients with CS. An arbitrary criterion set at 100% specificity (C/P >1.7 before or >2.0 after CRH) during IJV sampling [8].

There are four reasons for the lack of histological confirmation of adenoma resection. First, an ACTH adenoma may have been present and either resected or compromised but not processed for pathological analysis. Examples may include instances when abnormal tissue is reported to be lost in suction or when pituitary gland exploration may cause inadvertent vascular compromise and necrosis of the hypersecreting adenoma. Second, an ACTH adenoma may have been resected, processed for pathological analysis, but not identified by the pathologist on pathological sections. Third, an ACTH adenoma may have been present but not surgically removed secondary to surgical inaccessibility via a transsphenoidal approach, the invasive nature of the tumor, or inadequate exploration of the sellar contents. Fourth, one must consider the possibility of misdiagnosis, that hypercortisolemia is due to an ectopic source of ACTH and patients failed to achieve remission [9]. For patients in whom a discrete microadenoma cannot be located by

sellar exploration, total or partial hypophysectomy may be indicated. Tumor resection leads to corticosteroid deficiency because the remaining normal corticotroph cells have been suppressed by a longstanding hypercortisolism. As the result, hypocortisolism provides an index of surgical success.

The literature suggests that the persistent postoperative morning serum cortisol levels of less than 50 nmol/l is associated with remission and a low recurrence rate of approximately 10% at 10 years. A persistent serum cortisol level above 140 nmol/l for up to six weeks requires further evaluation. When serum cortisol levels are between 50 and 140 nmol/l, the patient can be considered in remission because the serum cortisol level falls more gradually, possibly reflecting a transient adrenal autonomy, but requires further follow-up [10]. In our case, pituitary corticotroph adenoma was surgically removed with postoperative hypocortisolism and iatrogenic hypopituitarism.

NOTE

This study was supported by the research grant project “Investigation of endocrine regulatory mechanisms, systemic inflammation markers and cardiovascular risk factors in metabolic diseases”, No OI 175067 by Ministry of Science, Republic of Serbia.

REFERENCES

1. Penezić Z. Dijagnoza Cushingovog sindroma. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2002.
2. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(5):1526-40.
3. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:5593-602.
4. Makras P, Toloumis G, Papadogias D, Kaltsas GA, Besser M. The diagnosis and differential diagnosis of endogenous Cushing's syndrome. *Hormones.* 2006; 5(4):231-50.
5. Jagannathan J, Sheehan JP, Jane JA Jr. Evaluation and management of Cushing syndrome in cases of negative sellar magnetic resonance imaging. *Neurosurg Focus.* 2007; 23(3):E3.
6. Swearingen B, Katznelson L, Miller K, Grinspoon S, Waltman A, Dorer DJ, et al. Diagnostic errors after inferior petrosal sinus sampling. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(8):3752-63.
7. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev.* 1998; 19:647-72.
8. Ilias I, Chang R, Pacak K, Oldfield EH, Wesley R, Doppman J, et al. Jugular venous sampling: an alternative to petrosal sinus sampling for the diagnostic evaluation of adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(8):3795-800.
9. Pouration N, Prevedello DM, Jagannathan J, Lopes MB, Vance ML, Laws ER Jr. Outcomes and management of patients with Cushing's disease without pathological confirmation of tumor resection after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(9):3383-8.
10. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(7):2454-62.

Адреноркортикотропин-зависни хиперкортицизам: визуелизација у односу на лабораторијску дијагнозу

Милина Танчић-Гајић¹, Светлана Вујовић^{1,2}, Миомира Ивовић¹, Милош Стојановић¹, Љиљана Марина¹, Марија Бараћ¹, Драган Мицић^{1,2}

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

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Кушингов (*Cushing*) синдром је резултат изложености организма прекомерној количини кортикостероида. Уколико се не лечи, разлог је значајног морбидитета и морталитета болесника.

Приказ болесника Тридесетосмогодишња жена с типичном клиничком сликом Кушинговог синдрома примљена је у болницу ради дијагностиковања узрока хиперкортицизма. Вредност кортизола у серуму била је повишена, без дневног ритма лучења кортизола, уз изостанак супресије кортизола након дексаметазонског теста са 1 mg дексаметазона примењеног преко ноћи. Вредност кортизола у 24-часовном узорку мокраће била је такође повишена. Диференцијалнодијагностички тестови су указивали на хиперкортицизам зависан од адреноркортикотропног хормона (*ACTH*) који је потицао од хипофизе. Налаз магнетне резонанције хипофизе био је нормалан. Узети су узорци из петрозних синуса истовремено с обе стране: 1) почетни однос *ACTH* пе-

трозни синус – периферија (*C:P*) био је мањи од 2; 2) кортикотропин-ослобађајући хормон (*CRH*) стимулирани однос *ACTH* (*C:P*) био је мањи од 3; 3) почетни интерсинусни градијент био је мањи од 1,4; 4) повећање вредности *ACTH* након стимулације са *CRH* било је значајно изнад 50% и на нивоу петрозног синуса и периферије; 5) почетни однос *ACTH* између вене југуларис интериор и периферије био је већи од 1,7. Обављена је трансфеноидна експлорација и уклоњен тумор хипофизе, што је довело до јатрогеног хипопитуитаризма. После операције јутарња вредност кортизола у серуму била је мања од 50 nmol/l током адекватне супституционе терапије хидрокортизоном, левотироксином и естропрогестагенима.

Закључак Анализирање резултата више ендокринолошких дијагностичких тестова обезбеђује исправну дијагнозу Кушинговог синдрома.

Кључне речи: адреноркортикотропин; Кушингов синдром; хипофиза; узорковање; доњи петрозни синус

Successful Non-Standard Approaches to Massive Hemoptysis in Invasive Pulmonary Aspergillosis

Mirjana Mitrović^{1,2}, Ivo Elezović^{1,2}, Nada Suvajdžić-Vuković^{1,2}, Darko Antić^{1,2}

¹Clinic of Hematology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

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

SUMMARY

Introduction Invasive pulmonary aspergillosis (IA) is the most frequent invasive fungal infection in patients with hematological malignancies. Massive hemoptysis (MH) with blood loss more than 300-600 ml in 24 hours is a rare (5-10% of IA patients) but frequently fatal complication. Standard treatment of MH, such as oxygenation, a semi-sitting position with the bleeding site down, bronchoscopical suctioning, antifungal therapy, transfusion support and surgical resection might be either ineffective or not feasible in some cases.

Outline of Cases We report two patients with life threatening, non-controlled, massive hemoptysis who were successfully managed by non-standard measures. A 61-year-old male with acute myeloid leukemia developed pulmonary IA and massive hemoptysis after consolidation cure by chemotherapy. The bleeding site was localized in the VI lung segment by bronchoscopy. Local application of fibrinogen-thrombin concentrate (fibrin glue) stopped the bleeding. A 22-year-old female patient with the diagnosis of severe aplastic anemia developed IA and massive hemoptysis early after application of immunosuppressive therapy (antilymphocyte globulin, cyclosporine and corticosteroids). Conventional transfusion therapy, desmopresine and antifibrinolytics were ineffective. This urgent condition was successfully treated with human activated recombinant factor VII (rFVIIa, NovoSeven®).

Conclusion Our experience together with data from the available literature suggests a potential benefit of fibrinogen-thrombin concentrate and rFVIIa in the treatment of refractory critical bleeding in hemato-oncological patients.

Keywords: invasive pulmonary aspergillosis; massive hemoptysis; rFVIIa; fibrinogen-thrombin concentrate

INTRODUCTION

Invasive pulmonary aspergillosis (IA) is increasingly reported in patients with hematological malignancies [1]. Hemoptysis is a frequent complication, occurring in 50-83% of patients with IA [1]. Massive hemoptysis (MH), defined as a blood loss of more than 300-600 ml coughed up within 24 hours; it occurs in 5-10% of patients and, as a medical emergency requires immediate treatment [2]. Standard treatment measures include: supplemental oxygen, positioning the patient with the bleeding site down, bronchoscopical suctioning, antifungal therapy, transfusion support and emergency surgical resection in combination with antifungal treatment [2, 3].

Hemoptysis, usually moderate, was registered in a considerable number of our patients with IA. Antifungal therapy, alone or accompanied with other standard measures, stopped the bleeding in the majority of patients. We report two patients with MH who were treated in a non-standard way.

CASE REPORT 1

A 61-year-old male with acute myeloid leukemia (AML) M2, normal karyotype, intermediate risk group, Eastern cooperative oncology

group performance status 2, had been treated with the „MRC 10” protocol, induction chemotherapy „ADE 3+5+10” (cytosine arabinoside, daunorubicin and etoposide) with subsequent achievement of complete remission. After a consolidation cycle „ADE 3+5+8” he experienced febrile neutropenia lasting for 15 days. All the time he had been receiving Fluconazole as antifungal prophylaxis. On the 32nd day the patient was febrile with a complete blood count (CBC): hemoglobin (Hb) 98 g/L, white blood count (WBC) $2.0 \times 10^9/L$ with 43% neutrophils, platelet count $80 \times 10^9/L$. A chest X-ray showed focal bronchopneumonia of the left lung (at the junction of the VII and IV ribs). Neither high-resolution computer tomography (CT) nor the galactomannan tests were available. The culture from the central venous catheter was positive for *Aspergillus niger* and the blood culture for *Staphylococcus aureus*. Risk factors for invasive fungal infection (IFI) were prolonged neutropenia (lasting 15 days), a central vein catheter (CVC), advanced age, AML and persistent fever for 72 hrs refractory to broad-spectrum antibiotic treatment. The antibiotic therapy was modified (Vancomycin) and antimycotic therapy (Amphotericin B 1 mg/kg) was initiated. Two days later MH developed. There was no evidence of a hemostatic defect as the platelet count was $100 \times 10^9/L$, fibrinogen 3.54 g/L, prothrombin time (PT)

Correspondence to:

Mirjana MITROVIĆ
Clinic of Hematology
Clinical Center of Serbia
Dr Koste Todorovića 2
11000 Belgrade
Serbia
mmg@beotel.net

94% and activated partial thromboplastin time (aPTT) 25.4 s. The bleeding site was localized via bronchoscopy in the VI lung segment and abated after local application of fibrinogen-thrombin concentrate (fibrin glue, Beriplast®, Aventis). After 30 days of antifungals (Voriconazole 10 days and Amphoterycin B 20 days) the lesion completely resolved.

CASE REPORT 2

A 22-year-old female patient with severe aplastic anemia (initial CBC: Hb 82 g/L, WBC $0.4 \times 10^9/L$, absolute neutrophil count $0.03 \times 10^9/L$, platelets $10 \times 10^9/L$) had been treated with antilymphocyte globulin (ATG-Fresenius® 400 mg on day 1, 300 mg on days 2 and 4 and 200 mg on days 3 and 5), Cyclosporine A, methyl-prednisolone, G-CSF and antifungal prophylaxis (Itraconazole 2×200 mg). Seven days after therapy initiation the patient developed high fever with a non-productive cough. The chest X-ray showed multiple bilateral pulmonary infiltrates. Culture results of blood and sputum were both negative. Risk factors or IFI were prolonged neutropenia (lasting 30 days) and CVC. Treatment with Meropenem, Vankomycin and Amphoterycin B (1 mg/kg) was initiated. Three days later MH developed with CBC as follows: Hb – 39 g/L and platelet count – $7 \times 10^9/L$. Coagulation studies were normal (fibrinogen 8.4 g/L, PT 83%, PTT 31.2 s, D-dimer 193 µg/L). Intensive transfusion therapy (packed red blood cells 1446 ml, platelets 772 ml and fresh frozen plasma 550 ml) increased the Hb level to 70 g/L and platelet count to $51 \times 10^9/L$, but with no significant effect on MH intensity. Tranexamic acid (Ciclokapron®) and desmopressine (Emosint®) were also ineffective. Bronchoscopy with infusion of fibrinogen-thrombin was unmanageable due to the diffuse pattern of bleeding. Faced with this life threatening situation human activated recombinant factor VII (rFVIIa, NovoSeven®, NovoNordisk) at a bolus dose of 90 µg/kg (total dose 4.8 mg) was administered, followed by complete cessation of hemoptysis. Despite this hemostatic effect hypoxemia progressively worsened (pO₂ 46–62 kPa) and the patient was placed on mechanical ventilation. Unfortunately, multiple organ failure developed followed by death 30 hours after the onset of bleeding and 6 hours after Novo Seven initiation.

DISCUSSION

MH is a well described and frequent fatal complication of IA [1, 2, 4]. Standard treatment might be ineffective and surgical resection may be unfeasible due to difficulty

in identifying the bleeding site and time delay to surgery [2, 3, 4].

IA is the second most common fungal infection in acute leukemia, occurring in 5–25% of patients [1, 4]. Minor hemoptysis has been reported in up to 58% of patients with IA and AML. On the other hand, massive fatal hemoptysis is rare and usually happens during bone marrow recovery [2, 3, 4]. In our first AML patient, localized bleeding in the sixth lung segment was successfully managed by the local application of fibrinogen-thrombin concentrate via bronchoscopy. According to our experience and data in the literature, local infusion of fibrinogen-thrombin is established as a simple and effective therapy for localized hemoptysis [5, 6].

rFVIIa is a hemostatic agent originally developed for the treatment of hemorrhage hemophiliacs with inhibitors [7, 8]. The supraphysiological level of FVIIa resulting from an injection of 90 µg/kg (approximately 25 times normal), combined with abundant tissue factor exposed to subendothelial cells of the damaged vessels, was necessary to generate sufficient thrombin for a stable clot formation [7, 8]. In the last few years rFVIIa has been employed with success in many „off label” bleeding conditions unresponsive to standard therapy [9, 10, 11]. A systematic literature review from 2007 recorded 162 hemato-oncological patients with bleeding (49 non-transplanted/ 113 transplanted), who were treated with rFVIIa. Cessation or significant reduction in either blood loss or need for blood transfusion was obtained in 93.9% of the non-transplanted and in 61.1% of the transplanted patients [10].

Local intrapulmonary administration of rFVII is a new, attractive treatment option for critical pulmonary bleeding. Symptomatic therapy of diffuse alveolar hemorrhage with intrapulmonary administration of rFVIIa in six patients, in a lower dose (50 µg/kg vs. 90 µg/kg), was found to have a hemostatic effect in all patients without adverse events [12]. In our patient with severe aplastic anemia and MH, the context of conventional therapy for IA was ineffective. This urgent condition was successfully treated with rFVIIa.

Our experience showed that standard therapy measures for MH in IA could be ineffective or not feasible and suggests benefit from a non-standard therapy approach, like rFVIIa therapy or local application of fibrinogen-thrombin concentrate via bronchoscopy. However, most currently available literature data concerning non-standard therapy are derived from uncontrolled studies including single cases or small series of patients [9–12]. Thus, future trials with a larger number of patients are needed to establish indications for both local fibrinogen-thrombin concentrate and rFVIIa therapy, as well as to assess the most appropriate mode of application, timing, optimal dosage of rFVIIa and its efficacy and safety in this setting.

REFERENCES

1. Suvajdzic N. Invasive fungal infections in the patients with hematological malignancies. In: Goldner B, editor. *Invazivne gljivične infekcije u humanoј populaciji*. Beograd: Akademija medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva; 2009. p.99-112.
2. John JL. Manifestation of hemoptysis. *Postgrad Med*. 2002; 112:101-13.
3. Babatasi G, Massetti M, Chapelier A, Massetti M, Chapelier A, Fadel E, et al. Surgical treatment of pulmonary aspergillom: current outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999; 119:906-13.
4. Gorelik O, Cohen N, Shpirer I, Almozino-Sarafian D, Alon I, Koopfer M, et al. Fatal haemoptysis induced by invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukaemia during bone marrow and clinical remission: report of two cases and review of the literature. *J Infect*. 2000; 41(3):277-82.
5. Pandya CM, Ansari S, Dalal B, Adam A, Dograet SL. A novel use of fibrin sealant glue as a treatment for massive hemoptysis: Chest Meeting Abstracts. 2009; 136(4):115-125.
6. de Gracia J, de la Rosa G, Catalan E, Alvarez A, Bravo C, Morell F. Use of endoscopic fibrinogen-thrombin in the treatment of severe hemoptysis. *Respir Med*. 2009; 97:790-5.
7. Elezović I. Rekombinantni aktivirani faktor VII – savremena saznanja. *Bilt Hematol*. 2005; 33:2-8.
8. Roberts HR, Monroe DM, White GC. The use of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding disorders. *Blood*. 2004; 104:3858-64.
9. Meijer K, de Graaff WE, Daenen SM, van der Meer J. Successful treatment of massive hemoptysis in acute leukemia with recombinant factor VIIa. *Arch Intern Med*. 2000; 160(14):2216-7.
10. Franchini M, Veneri D, Lippi G. The potential role of recombinant activated FVII in the management of critical hemato-oncological bleeding: a systematic review. *Bone Marrow Transplant*. 2007; 39:729-35.
11. Hiks K, Peng D, Gajewski JL. Treatment of diffuse alveolar hemorrhage after allogeneic bone marrow transplant with recombinant factor VIIa. *Bone Marrow Transplant*. 2001; 28:405-7.
12. Heslet L, Nilsen JD, Leci M, Sengalov H, Johansson PI. Successful pulmonary administration of activated recombinant factor VII in diffuse alveolar hemorrhage. *Critical Care*. 2006; 10:R177.

Успешни нестандартни приступи лечењу масивне хемоптизије код болесника с инвазивном аспергилозом плућа

Мирјана Митровић¹, Иво Елезовић^{1,2}, Нада Сувајџић-Вуковић^{1,2}, Дарко Антић^{1,2}

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

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Инвазивна аспергилоза (ИА) плућа је најчешћа инвазивна гљивична инфекција код болесника с хематолошким малигнитетима. Масивна хемоптизија (МХ), са губитком крви већим од 300-600 ml за 24 сата, јесте ретка (5-10% болесника са ИА), али често смртоносна компликација. Стандардни приступ лечењу МХ, који подразумева постављање болесника у полуседећи положај, оксигенацију, бронхоскопску сукцију, антигљивичну терапију, трансфузиону потпору и хируршку ресекцију, често је неефикасан или недоступан за хематолошке болеснике с поремећајима хемостазе.

Прикази болесника Приказујемо два болесника с масивном, по живот опасном и неконтролисаним хемоптизијом који су успешно лечени нестандартним приступом. Код болесника старог 61 годину са дијагнозом акутне мијелоидне леукемије ИА плућа праћена МХ се развила по примени консолидационе кура хемиотерапије. Место крварења је бронхоскопски локализовано у шестом плућном сегменту. Током

бронхоскопије локално је примењен концентрат фибриногена и тромбина (фибрински лепак), чиме је крварење заустављено. Код болеснице узраста од 22 године са дијагнозом апластичне анемије тешког степена ИА плућа и МХ су се развиле непосредно након примене имunosупресивне терапије (антилимфоцитни глобулин, циклоспорин и кортикостероиди). Конвенционална трансфузиона терапија, дезмопресин и антифибринолитички нису значајно смањили крварење. Ово хитно стање је успешно збринуто применом активираних рекомбинантног фактора VII (*rFVIIa*, NovoSeven®). **Закључак** Наше искуство уз податке из литературе указује на потенцијално значајну улогу концентрата фибриногена и тромбина и *rFVIIa* у лечењу рефрактерних, животну угрожавајућих крварења код хематоонколошких болесника са ИА плућа и МХ.

Кључне речи: инвазивна аспергилоза плућа; масивна хемоптизија; *rFVIIa*; концентрат фибриногена и тромбина

Примљен • Received: 06/12/2010

Прихваћен • Accepted: 19/12/2011

Congenital Arteriovenous Fistula of the Horseshoe Kidney with Multiple Hemangiomas

Miodrag Lazić¹, Jovan Hadži-Djokić², Dragoslav Bašić³, Miodrag Ćimović⁴

¹Department of Urology, Clinical Hospital Center "Dr. Dragiša Mišović", Belgrade, Serbia;

²Serbian Academy of Sciences and Arts, Belgrade, Serbia;

³Urological Clinic, Clinical Center, Niš, Serbia;

⁴Institute of Urology and Nephrology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Congenital renal arteriovenous fistulas (AVF) are rare, especially if they are associated with other developmental renal anomalies.

Case Outline A 34-year-old female was hospitalized due to total painless hematuria and bladder tamponade. Excretory urography revealed a horseshoe kidney with normal morphology of pyelocaliceal system and ureters. Aortography and selective renovasography detected a cluster-like vascular formation with multiple arteriovenous fistulas (AVF). Due to a large AVF gauge and poor flow of the efferent vein to the inferior vena cava, a surgical procedure of two renal artery segmentary branches ligation and division was performed. During the operative procedure, the presence of multiple superficial renal hemangiomas was detected.

Conclusion Although selective arterial embolization represents the preferable treatment option, conventional surgery remains favorable alternative in selected cases with large and complex AVF.

Keywords: congenital arteriovenous fistula; horseshoe kidney; multiple hemangiomas; selective arterial embolization; conventional surgery

INTRODUCTION

Congenital arteriovenous fistulas (AVF) of the kidney are rare. Renal AVF, initially described by Varela in 1928, represents a low incidence clinical entity. There are two types of fistulas, congenital and acquired [1]. Acquired fistulas are more frequent, while the congenital account up to 25%, mainly in women after the third or fourth decade [2]. The lesion is located in the upper pole in almost 50% of patients. Since it is often located next to the collecting system, micro- or macroscopic hematuria has been reported in more than 75% of patients [3]. Blood shunting into the venous circulation results in a heterogeneous clinical picture. The clinical presentation depends on the AVF size and duration [4]. Excretory urography may reveal some specific radiological signs such as irregular filling defect in the pelvicalyceal system, hypo- or afunctional segment of the kidney or calyceal distortion or obstruction. However, these typical radiological features are present only in 50% of excretory urograms. Although three-dimensional Doppler ultrasonography and MR angiography are noninvasive and more accurate than excretory urography, selective renal arteriography or digital subtraction angiography represent the most definitive diagnostic methods. Though selective embolization is the most preferable treatment option, other procedures including balloon catheter occlusion, vascular ligation, partial nephrectomy or nephrectomy are still indicated in selected cases [2, 5].

CASE REPORT

A 34-year-old female was hospitalized due to a sudden and abundant painless hematuria occurring for the first time. Excretory urography revealed the horseshoe kidney with a normal morphology of the pyelocaliceal system and ureter (Figure 1).

Lower contrast medium concentration was observed in the lower pole calyces of the right kidney. Cystoscopy and retrograde ureteropyelography showed no tumor, but intensive sanguineous urine passage from the right orifice. Aortography and selective renovasography revealed a cluster-like vascular formation with multiple AVF in the right half of the isthmus filling the renal vein very quickly (Figure 2).

Renovasography did not show multiple hemangiomas that were found subsequently in the surgical specimen (Figure 3).

Due to a large AVF gauge and short flow of the efferent vein to the inferior vena cava, we abandoned the idea of performing supraselective embolization but rather decided for surgery. The right renal artery and two segmental branches of the isthmic renal part filling the fistula were prepared. These branches were clamped and following the disappearance of thrill and murmur on palpation and auscultation, the branches were ligated and divided. After two months renovasography showed no AVFs, but a smaller right kidney with gracile vascularization. Two years after surgery the patient was well (Figure 4).

Correspondence to:

Dragoslav BAŠIĆ
Puškinova 2, 18000 Niš
Serbia
drbasic@ptt.rs



Figure 1. IVU shows horseshoe kidney



Figure 2. Renovasography of the right kidney shows multiple arteriovenous communications



Figure 3. The surface of the right kidney with numerous hemangiomas



Figure 4. Control renovasography upon two months shows absence of arteriovenous fistula

General renal function was normal and dynamic scintigraphy showed the right kidney hypertrophy to medium extent with impairment of its function.

DISCUSSION

Congenital renal AVF are the result of developmental renal disorders and those related to its vascular formation, and therefore, their association with other developmental renal anomalies may be expected. However, only one case was reported in the literature within our reach; associated congenital AVF with duplicated renal pelvises. Since congenital AVF are rare malformations [6], our patient is considered very interesting on account of three associated anomalies, arcuate kidney with AVF and multiple superficial renal hemangiomas.

Selective renovasography is the method of choice for renal AVF diagnosis [7, 8]. The management of renal AVF is individual and depends on the size and localization of changes as well as on the severity of symptoms. In general, small asymptomatic fistulas do not require any treatment, especially if they are acquired malformations, because their spontaneous restitution is common [9]. Nephrectomy is justified only in cases where conservative surgery is not feasible due to AVF size and localization and if renal function is compromised [10]. Partial nephrectomy has been rarely performed these days and may be considered only in polar and deep intrarenal AVF [9, 11]. Selective arterial embolization is widely accepted as the preferable option in AVF management and is especially favorable for small AVF [6, 8].

As we decided against the supraselective arterial embolization, our choice was surgery due to easier approach to the renal artery of arcuate kidney. Although conventional surgery has limited role now, it remains the favorable alternative in selected cases with large and complex AVFs or following failure of selective arterial embolization.

REFERENCES

1. Maldonado JE, Sheps SG, Bernatz PE, Deweerdt JH, Harrison G. Renal arteriovenous fistula. *Am J Med.* 1964; 37:499.
2. Ishikawa T, Fujisawa M, Kawabata G, Kamidono S. Assessment of availability of magnetic resonance angiography (MRA) in renal arteriovenous fistula. *Urol Res.* 2004; 32:104-6.
3. Montoya G, Vega J, Moreno O, Huerta JC. Spontaneous renal arteriovenous fistula—caused hematuria. *Gaceta Med Mex.* 2004; 140:85-7.
4. Messing E, Kessler R, Kavaney RB. Renal arteriovenous fistula. *Urology.* 1976; 8:101.
5. Gómez Pascual JA, Chicharro Molero JA, Bonilla Parrilla R, Alvarado Rodríguez A, Ruiz Díaz M, Del Rosal Samaniego JM, et al. Post-traumatic renal arteriovenous fistula. Conservative treatment with superselective embolization. *Arch Esp Urol.* 2002; 55(8):949-52.
6. Tynes WV, Devine CJ, Devine PC. Surgical treatment of renal arteriovenous fistulas: report of 5 cases. *J Urol.* 1970; 103:692-8.
7. Zambrana AR, Martín FL, Blanco JZ, Blanco JM, Serrano MJ, Suárez JL. Arteriovenous renal congenital fistula. *Actas Urol Esp.* 2009; 33(6):696-9.
8. Cho JK, Stanley JC. Non-neoplastic and acquired renal arteriovenous malformations and fistulas. *Radiology.* 1978; 129:333-43.
9. Clouse ME, Levin DC, Desautels RE. Transcatheter embolotherapy for congenital renal arteriovenous malformations. *Urology.* 1983; 22:360-5.
10. Pereira Arias JG, Ullate Jaime V, Pereda Martínez E, Gutiérrez Díez JM, Ateca Díaz-Obregón R, Ramírez Rodríguez MM, Berreteaga Gallastegui JR. Renal cirroid aneurysm (congenital arteriovenous fistula): a rare cause of severe hematuria. *Arch Esp Urol.* 2007; 60(5):589-93.
11. Dalmas P, Moiroud F, Daou N, Payan-Cassin H, Abignoly AM, Bartoli JM. Congenital intraparenchymatous renal arteriovenous fistulas. *Prog Urol.* 1999; 9(4):742-6.

Конгенитална артериовенска фистула потковичастог бубрега с мултиплим хемангиомима

Миодраг Лазич¹, Јован Хаџи-Ћокић², Драгослав Башић³, Миодраг Аћимовић⁴

¹Уролошко одељење, Клиничко-болнички центар „Др Драгиша Мишовић“, Београд, Србија;

²Српска академија наука и уметности, Београд, Србија;

³Уролошка клиника, Клинички центар Ниш, Ниш, Србија;

⁴Клиника за урологију и нефрологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Урођене артериовенске фистуле бубрега су ретке, нарочито уколико су удружене с осталим развојним поремећајима бубрега.

Приказ болесника Жена стара 34 године примљена је на болничко лечење због тоталне безболне хематурије и тампо-наде мокраћне бешике. Интравенска пијелографија открила је потковичасти бубрег нормалне морфологије пијелокаликсног система и уретера. Аортографија и селективна реновазографија откриле су гроздасту васкуларну формацију с вишеструким артериовенским фистулама. Због великих димензија ових фистула и слабог протока крви из еферентне

вене у доњу шупљу вену, урађена је хируршка интервенција подвезивања и пресецања две сегментне гране бубрежне артерије. Током операције откривени су вишеструки површинских хемангиоми бубрега.

Закључак Иако је селективна артеријска емболизација терапија избора, конвенционално хируршко лечење остаје погодна алтернатива код одабраних болесника с великим и комплексним артериовенским фистулама.

Кључне речи: конгенитална артериовенска фистула; потковичасти бубрег; мултипли хемангиоми; селективна артеријска емболизација; конвенционална хирургија

Примљен • Received: 27/06/2011

Прихваћен • Accepted: 04/04/2012

Heterotopic Pregnancy after In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Case Report

Radmila Sparić, Snežana Buzadžić, Rajka Argirović, Danijela Bratić, Darko Plečaš

Institute of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Heterotopic pregnancy is a life-threatening complication of pregnancy defined as coexistent intrauterine and ectopic gestation. Its diagnosis is frequently overlooked and delayed.

Case Outline A 28-year-old woman experienced acute abdominal pain in pregnancy achieved by in vitro fertilization. Since all previous checkups indicated a normal course of pregnancy, the ectopic pregnancy was not suspected on admission. However, due to persistent hypotension, this diagnosis was also considered. Transvaginal ultrasound performed by an experienced obstetrician revealed an adnexal mass highly indicative of ectopic pregnancy. No fetal heart beats were visualized and the diagnosis of a missed abortion was made. A prompt laparotomy revealed a ruptured right ampullary pregnancy, and salpingectomy was performed.

Conclusion Although rare, heterotopic pregnancy should be considered in the differential diagnosis of abdominal pain in pregnancy. Every physician treating women of reproductive age should bear in mind the possibility of heterotopic pregnancy not only in patients with predisposing risk factors but also in those without them.

Keywords: heterotopic pregnancy; abdominal pain; intraabdominal hemorrhage

INTRODUCTION

Heterotopic pregnancy is a condition defined as coexistent intrauterine and ectopic gestations, with up to 98% of ectopic gestations being located in the fallopian tube [1]. However, cervical, ovarian, cornual and abdominal heterotopic pregnancies have been reported [2]. There is also a record of extremely rare multi-fetal heterotopic pregnancies [2].

The first heterotopic pregnancy was described by Duverney in 1708, in an autopsy finding [3]. In 1948, DeVoe and Pratt estimated the incidence of heterotopic pregnancy to be 1 in 30000, which was actually only a theoretical calculation derived from the incidences of ectopic pregnancies and dizygotic twinning [3]. More recent papers suggest a remarkable increase of the incidence due to several factors; general increase in risk factors for ectopic pregnancy (increasing incidence of pelvic inflammatory disease, endometriosis, tubal surgery, intrauterine device usage) and, most importantly, increasing use of ovulation induction and assisted reproductive technology (ART) [2, 4].

The true incidence in the general population today seems to be 1 in 7000 pregnancies [2]. The increasing use of ART has transformed the phenomenon of heterotopic pregnancy from being rare to relatively common. This is not unexpected, because both multiple and ectopic pregnancies (the two prerequisites for this condition) are more common in assisted conception. The increased risk of multiple pregnancies with ovulation induction and

in vitro fertilization (IVF) increases the risk of both ectopic and heterotopic pregnancies, due to multiple ovulations or multiple embryo transfers [5]. With assisted reproduction, the incidence is as high as 1 in 100 [2].

This condition represents a life-threatening complication of pregnancy. Patients usually complain of a variety of nonspecific symptoms. The diagnosis of heterotopic pregnancy is frequently overlooked and delayed, as it is typically made at surgery performed due to ectopic pregnancy [2, 3].

CASE REPORT

A 28-year-old nullipara in the first trimester of pregnancy was referred by a gynecologist to the emergency surgical department. She had suffered abdominal pain for 7 hours, and had a history of nausea, vomiting, hypotension and urinary frequency. The patient had conceived after IVF and transfer of two embryos conducted at a different medical centre. All subsequent pregnancy checkups indicated a normal course of pregnancy. Her obstetrical history was significant for the previous ectopic pregnancy and left salpingectomy, with a 4-year secondary infertility. On examination her heart rate was 120 beats per minute, blood pressure was 80/40 mm Hg, and temperature 36.4°C. Physical examination revealed a nondistended, soft abdomen that was tender to palpation in the right lower quadrant. Abdominal ultrasound revealed normal upper abdominal organs and a viable intrauterine pregnancy without any free

Correspondence to:

Radmila SPARIĆ
Clinic for Gynecology and
Obstetrics
Clinical Center of Serbia
Višegradska 26, 11000 Belgrade
Serbia
radmila@rcub.bg.ac.rs

fluid. Laboratory studies showed a hemoglobin value of 87 g/l and a hematocrit level of 26%. The vital signs improved after fluid resuscitation and the X-ray scan was indicated for the bowel evaluation, which the patient refused.

She was further referred to the Gynecology Department, where she was admitted for observation. The patient looked pale, with blood pressure of 80/60 mmHg, and the heart rate of 96 beats per minute. The patient's abdomen was nondistended, with tenderness in both lower quadrants. There were no signs of peritoneal irritation. Pelvic examination revealed a closed cervix, no bleeding or vaginal discharge, and a soft enlarged uterus. No adnexal masses were noticed. A transabdominal scan showed a live embryo in the uterine cavity with a crown rump length of 33 mm, which corresponded to a gestational age of 9+3 weeks, without free fluid in the peritoneal cavity.

Two intravenous lines were established and the patient was resuscitated with intravenous fluids, human albumin and blood transfusion, which resulted in improvement of blood pressure. Repeated evaluation 2 hours later showed an increasingly tender abdomen, along with persistent hypotension. The hemoglobin concentration dropped to 77 g/l and the hematocrit level was 23.2%. Her heart rate was 120 beats per minute and blood pressure was 70/40 mm Hg. Due to hypotension and evident hemorrhagic shock, the diagnosis of an ectopic pregnancy was considered. Transvaginal ultrasound performed by a senior obstetrician revealed a mass adjacent to the right ovary of 20×25 mm, highly indicative of an ectopic pregnancy. No fetal heart beats were visualized and the diagnosis of a missed abortion was made. Within the pelvis, accumulation of echogenic free fluid thought to represent hemorrhage was seen. Provisional diagnosis of a heterotopic pregnancy with a ruptured right ectopic gestation was suggested in view of the clinical history, moderate amount of free intraperitoneal fluid and an intrauterine gestation.

A prompt laparotomy was performed via a low midline incision. It revealed a hemoperitoneum of one liter and a ruptured right ampullary pregnancy, with an actively bleeding site. The uterus size corresponded to a gestational age, both ovaries were normal, and the left tube was absent. A right salpingectomy and a thorough lavage of the abdominal cavity were performed. The intrauterine pregnancy was evacuated by dilation and curettage. Two units of blood were transfused during the procedure.

She was further transfused with three units of packed red blood cells and four units of fresh frozen plasma. The patient was discharged on the seventh postoperative day after an uneventful recovery. The presence of both the intrauterine and the tubal pregnancy was confirmed by histopathological examinations.

DISCUSSION

Since the 1990s, the number of published cases of heterotopic pregnancy has increased considerably [5]. At the beginning of IVF, the major interest focused on pregnancy rates. However, over the last decade, the rate of

complications following multiple embryo transfer emerged as one of the major issues. A correlation between the number of embryos transferred and the chance of heterotopic pregnancy has been documented by various authors [3]. The objective of the recent tendency of reduction in the number of transferred embryos to only one or two is to minimize multiple pregnancy risk and the associated complications. Heterotopic pregnancies and resulting problems presented in our report are further reasons to encourage transfer of only one embryo in as many patients as possible.

Heterotopic pregnancy can have various presentations, most of which occur in the first trimester, like in our patient. [2]. It should be considered more likely after ART, with persistent or rising β -HCG levels after dilatation and curettage for an abortion, when more than one corpus luteum is present in a natural conception, and when vaginal bleeding is absent in the presence of signs and symptoms of ectopic gestation [3]. A heterotopic gestation can also present as hematometra and lower quadrant pain in early pregnancy.

The diagnosis of heterotopic pregnancy can be challenging. It is difficult and requires a high index of suspicion since it is rare and the presence of intrauterine pregnancy often impedes the diagnosis and early intervention for the ectopic pregnancy. Clinical symptoms are not generally helpful for diagnosis, which is often delayed by attributing symptoms such as pain and bleeding to complication of the coexisting intrauterine pregnancy. Physical examination usually reveals abdominal tenderness, and occasionally an adnexal mass. The typical diagnostic tools of pelvic ultrasound and measurement of serial quantitative β -HCG levels can be misleading, as the intrauterine pregnancy will cause the β -HCG to rise as expected and will be visualized by ultrasound clearly [1, 6]. Especially at early gestational age, it is not easy to make an accurate diagnosis using ultrasonography [1]. Often, it fails to show an ectopic pregnancy or is misinterpreted because of the awareness of an existing intrauterine pregnancy.

Our patient, with the risk factors for heterotopic pregnancy, namely, tubal disease and a preceding ectopic pregnancy, had undergone assisted conception with multiple embryo transfer. There were several diagnostic difficulties in our case that led to the delay in the diagnosis of ectopic component. First, the initial transabdominal ultrasound pointed to a viable intrauterine pregnancy, and thus ectopic pregnancy was not suspected. Second, initial scan failed to visualize adnexal mass as a sign of tubal pregnancy. Third, the presence of free fluid had not been noticed. Instead of using a high-resolution ultrasound, transabdominal ultrasound was initially used, the diagnosis was missed, and the patient developed intraperitoneal hemorrhage. The careful reexamination of the adnexa by an experienced sonographer demonstrated the ectopic pregnancy and the presence of fluid within the pelvis, which guided us to the right diagnosis.

The most important diagnostic method for heterotopic pregnancy is the high-resolution transvaginal sonography. Its use by an experienced ultrasonographer has been

shown to increase the percentage of correct diagnosis, as presented in our case [3]. Ultrasound can be diagnostic if fetal cardiac activity is located at two different implantation sites, but the presence of extrauterine cardiac activity is very uncommon [3]. As pointed out by various authors, detailed ultrasound studies via the vaginal route, should be performed in all patients in ART programs [2, 6]. An examination of both adnexal regions should be standard even in patients with an intrauterine pregnancy and without risk factors for heterotopic pregnancy. The sonographer should methodically examine the rest of the pelvis to exclude the possibility of a coexisting ectopic pregnancy. Presence of any free fluid within the pelvis should also prompt careful examination of the entire pelvis [3]. The routine use of early ultrasound scan after ART will lead to early diagnosis of most heterotopic and ectopic pregnancies. The patient's risk factors for heterotopic pregnancy should also be considered. These include risk factors for both ectopic and heterotopic pregnancies. Women with previous ectopic pregnancy, tubal surgery or previous pelvic inflammatory disease may be at a higher risk and should be scanned at an early gestation to confirm the location of the pregnancy. In high-risk cases, routine scanning for ectopic or heterotopic pregnancies is recommended 4 to 6 weeks after the embryo transfer [6].

The possibility of heterotopic pregnancy should be entertained whenever a pregnant woman presents with abdominal pain and signs of peritoneal irritation. It was said that an intrauterine pregnancy would rule out an ectopic pregnancy [2]. The presented case is good evidence that this is no longer true. One should be made aware that the existence of an intrauterine gestation does not preclude the risk of nidation of other fetuses in ectopic sites. This diagnosis should always be considered in the differential diagnosis in any pregnant patient with lateralized abdominal pain or an adnexal mass with or without free fluid in the pouch of Douglas. Sometimes the presence of a hemorrhagic corpus luteum can confuse and delay the diagnosis of a heterotopic pregnancy. A hypoechoic adnexal structure that is in fact an early ectopic pregnancy can be misidentified as a corpus luteal cyst. The differential diagnosis also includes ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) [6]. The presence of free fluid in the pelvis may be erroneously attributed to OHSS. Visualization of the ectopic coceptus is more difficult in such cases, and the normal ultrasound indices disappear: stimulated ovaries are much larger, hurt as the probe passes, and can mask the ectopic implantation, peritoneal effusion is frequent, and the adnexa in ART patients might be pathologic. Other surgical conditions of acute abdomen can also simulate heterotopic gestation clinically. Thus, although rare, heterotopic pregnancy should be considered in the differential diagnosis of an acute abdomen.

The majority of heterotopic pregnancies are diagnosed late, usually after rupture [2]. The patients therefore present late, often collapsed and exsanguinated. Thus, women with heterotopic pregnancy are at significantly greater risk of experiencing hypovolemic shock and requirement for blood transfusion than those with ectopic pregnancy [7].

The treatment of heterotopic pregnancy is full of challenges due to the desire to preserve the normal pregnancy. It includes surgery, medical treatment, and expectant management, and its main aim is to terminate the extrauterine pregnancy, to be as minimally invasive as possible, and to preserve the intrauterine pregnancy [2].

When the diagnosis is made before the rupture of the tube, a nonsurgical treatment can be adopted. It involves sonographically guided injection of potassium chloride or hyperosmolar glucose [2]. Since the risks of continued growth and rupture still exist with such nonsurgical management, weekly follow-up, and close monitoring of clinical symptoms are essential. Monitoring serum levels of β -HCG is pointless in such circumstances, as they are often in the normal range due to the hormone secreted by the intrauterine pregnancy.

Operative management is still a mainstay. Because of high incidence of rupture, the current standard of care is still salpingectomy performed either by laparotomy or by laparoscopy [2]. Laparoscopy is the gold standard of treatment in selected cases. In unstable patients, laparotomy and salpingectomy is probably the safest option for the patient [2]. Surgical treatment is most appropriate if preservation of the intrauterine pregnancy is to be achieved. It is important that the uterus is disturbed as little as possible during the course of surgery and instrumental manipulation of the uterus should be avoided [3].

In the case reported here, an urgent laparotomy was performed because of the hemodynamic instability of the patient and the obvious need to get immediate control of the bleeding site. The ultimate outcome was excellent, but if the diagnosis had been considered earlier, a laparoscopic surgery might have been performed. The outcome of the intrauterine pregnancy was unfavorable possibly due to severe hypotension caused by the rupture of ectopic pregnancy, which led to intrauterine fetal demise. Since it is known that hemorrhagic shock significantly affects the intrauterine gestation, it is clear that early surgical intervention is paramount.

Delay in the condition diagnosis and failure to act quickly jeopardize both maternal well-being and survival of the intrauterine fetus. With early diagnosis and skillful treatment, the prognosis for intrauterine pregnancy is good, as in a study showing 75% of patients delivering full term, 16% preterm, and only 9% experiencing stillbirth or spontaneous abortion after laparotomy [8]. The overall survival rate of the intrauterine pregnancy is satisfactory, ranging from 65% to 92% [1]. However, with the figure of just under 1%, the maternal mortality rate of the condition is significantly greater than the death rate of 0.3% per 1,000 estimated ectopic pregnancies [1].

In conclusion, every physician treating women of reproductive age should be aware of the possibility of heterotopic pregnancy not only in patients with predisposing risk factors but also in those without them. A high index of suspicion, a diligent ultrasound examination of the adnexa and early involvement of a senior obstetrician can minimize maternal and fetal morbidity and mortality, resulting in a successful outcome for the intrauterine fetus.

REFERENCES

1. Simsek T, Dogan A, Simsek M, Pestereli E. Heterotopic triplet pregnancy (twin tubal) in a natural cycle with tubal rupture: case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008; 34:759-62.
2. Hawe JA, Langton J. Heterotopic pregnancy: a difficult diagnosis. *Curr Obstet Gynaecol.* 1997; 7:125-6.
3. Luo X, Lim CE, Huang C, Wu J, Wong WS, Cheng NC. Heterotopic pregnancy following in vitro fertilization and embryo transfer: 12 cases report. *Arch Gynecol Obstet.* 2009; 280:325-9.
4. Sparic R, Dokic M, Madic T, uljarevic D, Milenkovic V, Berisavac M, et al. Terapija krvlju i krvnim komponentama kod pacijentkinja operisanih zbog tubarne trudnoce u IGA KCS. In: *Proceedings of the XLVIX Gynaecology & Obstetrics Week Conference of the Serbian Medical Society*; 2005 May 18-19; Belgrade, Serbia. Novi Sad: SCAN Studio; 2005. p.95-101.
5. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. A comparison of heterotopic and intrauterine-only pregnancy outcomes after assisted reproductive technologies in the United States from 1999 to 2002. *Fertil Steril.* 2007; 87:303-9.
6. Soriano D, Vicus D, Schonman R, Mashiach R, Levkovic-Shashar D, Schiff E, et al. Long-term outcome after treatment of heterotopic pregnancy: 19 cases. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010; 17:321-4.
7. Reece AE, Petrie RH, Sirmans MF, Finster M, Todd WD. Combined intrauterine and extrauterine gestations: a review. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 146:323-30.
8. Tal J, Haddad S, Gordon N, Timor-Tritsch I. Heterotopic pregnancy after ovulation induction and assisted reproductive technologies: a literature review from 1971 to 1993. *Fertil Steril.* 1996; 66:1-12.

Хетеротопична трудноћа након фертилизације *in vitro* и трансфера ембриона: приказ болесника

Радмила Спарих, Снежана Бузацић, Рајка Аргировић, Данијела Братић, Дарко Плећаш
Клиника за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Хетеротопична трудноћа је компликација опасна по живот труднице, а подразумева заједничко постојање интраутерине и ектопичне гестације. Њена дијагноза се често превиди и касно постави.

Приказ болесника Приказујемо 28-годишњу жену с акутним болом у трбуху током трудноће настале фертилизацијом *in vitro*. Пошто су сви претходни прегледи указивали на нормалан ток трудноће, при пријему се није посумњало на хетеротопичну трудноћу. Међутим, због упорне хипотензије, размотрено је и ово стање. Трансвагиналним ултразвучним прегледом који је обавио искусни акушер откривена је аднексална маса због које се посумњало на ектопичну

трудноћу. С обзиром на то да није било срчане радње плода, постављена је дијагноза изосталог побачаја. Хитна лапаротомија је показала руптурирану ампуларну трудноћу десно и урађена је салпингектомија.

Закључак Премда је ретка, хетеротопичну трудноћу треба размотрити у диференцијалној дијагностици абдоменског бола у трудноћи. Сваки лекар који лечи жене у репродуктивном периоду мора имати на уму могућност хетеротопичне трудноће, не само код жена код којих се уочи да постоје фактори ризика, већ и код оних без њих.

Кључне речи: хетеротопична трудноћа; бол у абдомену; интраабдоминално крварење

Примљен • Received: 10/02/2011

Прихваћен • Accepted: 02/04/2012

Лечење псеудоартрозе потколенице након стрелног рањавања и спољашње скелетне фиксације – приказ болесника

Иван Голубовић¹, Зоран Вукашиновић^{2,3}, Предраг Стојиљковић¹, Зоран Голубовић^{1,4}, Данило Стојиљковић⁴, Зоран Радовановић⁴, Ненад Илић⁵, Стево Најман⁴, Александар Вишњић⁴, Стојанка Арсић⁴, Момчило Тодоровић⁶

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

²Институт за ортопедско-хируршке болести „Бањица“, Београд, Србија;

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

⁴Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш, Србија;

⁵Клиника за васкуларну хирургију, Клинички центар Ниш, Ниш, Србија;

⁶Ортопедско одељење, Здравствени центар, Гуприја, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Стрелни преломи потколенице пројектилом велике почетне брзине убрајају се у најтеже повреде потколеничног сегмента. Лечење ових прелома праћено је разним компликацијама, као што су успорено зарастање, зарастање прелома у лошој позицији, незарастање и инфекција коштаног ткива.

Приказ случаја У раду је приказане мушкарац стар 25 година с преломом леве потколенице, чије је лечење започето након стрелног рањавања пројектилом велике почетне брзине примарном обрадом ране и спољашњом скелетном фиксацијом. Због недостатка одговарајућих клинова спољашњег скелетног фиксатора, нестабилне фиксације прелома и неадекватног контакта између фрагмената, као и тежине повреде коштаног и мекоткивног покривача потколенице, развила се асептична псеудоартроза. Након обраде псеудоартротичног жаришта, остеопластике с кристе леве илијачне кости, ресекције фибуле и постављања Митковићевог компресивно-дистракционог апарата, започете су дистракција и компресија на месту прелома, што је довело до зарастања тибие и доброг крајњег функционалног резултата.

Закључак Псеудоартрозе потколеничног сегмента су најчешће компликације након стрелног рањавања пројектилом велике почетне брзине због тешког оштећења, како костију, тако и меких ткива потколенице. Компресивно-дистракциона метода применом компресивно-дистракционог спољашњег фиксатора према Митковићу јесте добар начин лечења ових асептичних псеудоартроза.

Кључне речи: стрелни прелом потколенице; псеудоартроза; спољашња скелетна фиксација; компресивно-дистракциони спољашњи фиксатор типа Митковић

УВОД

Стрелни преломи потколенице пројектилом велике почетне брзине убрајају се у најтеже повреде потколеничног сегмента. Ови преломи праћени су разним компликацијама, као што су успорено зарастање ране, инфекција коштаног ткива, незарастање, тј. настанак септичних или асептичних псеудоартроза, и зарастање прелома у лошој позицији услед великог примарног оштећења костију и околног меког ткива [1, 2].

Циљ савременог лечења стрелних прелома јесте да се потпуно врати функција повређеног екстремитета [3]. Врло често лечење ових тешких прелома захтева додатне хируршке интервенције до постизања добрих функционалних резултата, које ће вратити болесника свакодневним животним и радним активностима [4]. Данас се у савременој трауматологији примењују различите методе у лечењу асептичних псеудоартроза: остеотомија фибуле праћена ходањем с пуним ослоном са гипсом за ход, коштаном аутокалемљење са додатном стабилизацијом или без ње, унутрашња или спољашња фиксација с компресијом и интрамедуларна фиксација затвореном или отвореном методом [5].

У раду приказујемо резултат лечења младића код којег се развила асептична псеудоартроза након стрелног прелома потколенице применом компресивно-дистракционог спољашњег фиксатора према Митковићу.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Мушкарац стар 25 година, војни резервиста, примљен је на Клинику за ортопедију и трауматологију Медицинског факултета у Нишу априла 1999. године због стрелног прелома леве потколенице задобијеног током оружаних сукоба на Косову. Рањен је дан раније из полуаутоматске пушке. Одмах након несреће примарно је збринут у другој здравственој установи, где је рана обрађена, а прелом костију потколенице стабилизован спољашњим скелетним фиксатором.

Correspondence to:

Ivan GOLUBOVIĆ
Gutenbergova 37, 18000 Niš
Srbija
predragssss@gmail.com

При пријему у нашу клинику болесник је био свестан и оријентисан. На левој потколеници био је постављен спољашњи скелетни фиксатор, а улазна и излазна рана су хируршки обрађене. Проксимални фрагмент тибије био је стабилизован са два клина спољашњег скелетног фиксатора, а дистални фрагмент са три клина (Слике 1 и 2).

Одмах по пријему болесника урађен је секундарни дебридман ране и укључена следећа антибиотска терапија: 5.000.000 ИЈ кристацилина (*amp. Crystacillin*) свака четири сата *i.v.*, 2.400.000 ИЈ југоцилина (*amp. Jugocillin*) једанпут дневно и 120 mg гентамицина (*amp. Gentamycin*) сваких 12 сати. Болесник је редовно превијан. Рана на потколеници била је без знакова инфекције са гранулацијама.

Седмог дана од рањавања урађена је аутоотрансплантација коже, при чему су ране прекривене трансплантатом применом Тиршове (*Thirsch*) методе (Слика 3). Рани постоперациони ток је протекао нормално, а настављено је редовно превијање болесника.

Због нестабилности фиксације и незадовољавајуће репозиције дела прелома, с обзиром на то да су примарно постављени клинови били мањег пречника, који не одговарају клемама спољашњег фиксатора (највероватније због недостатка клинова одговарајуће ве-

личине), после три недеље урађена је рефиксација прелома потколенице без отварања жаришта прелома. Прелом је фиксиран са пет клинова, при чему је средњи део фиксиран једним клином. Положај репозиције фрагмената проверен је на рендгенском снимку. По добијању задовољавајуће позиције, клеме спољашњег фиксатора су затегнуте (Слика 4).

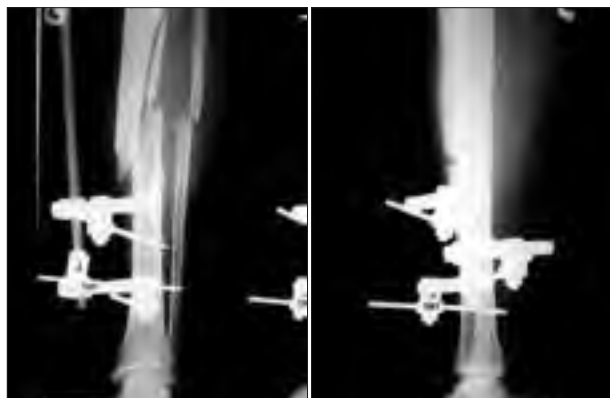
Болесник је одмах након хируршког захвата оспособљен за ходање на штакама без ослањања на оперисану ногу. Рани постоперациони ток је протекао нормално. Болесник се редовно превијао око клинова и



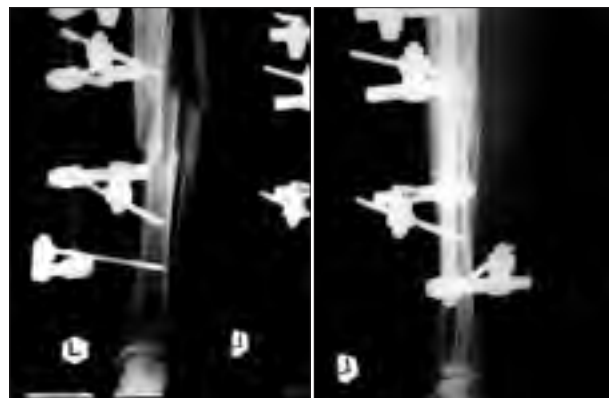
Слика 1. Стрелни прелом лево потколенице након примарне обраде улазне и излазне ране и спољашње скелетне фиксације
Figure 1. Left lower leg after surgical debridement of wounds and fracture stabilization by external fixator



Слика 3. Ране стрелног прелома потколенице затворене у другом акту секундарним трансплантатом Тиршовом техником
Figure 3. Wounds of lower leg were covered with free skin flap according to Thirsch



Слика 2. Рендгенски снимак стрелног прелома лево потколенице након стабилизације спољним скелетним фиксатором
Figure 2. X-rays of lower leg after external fixation



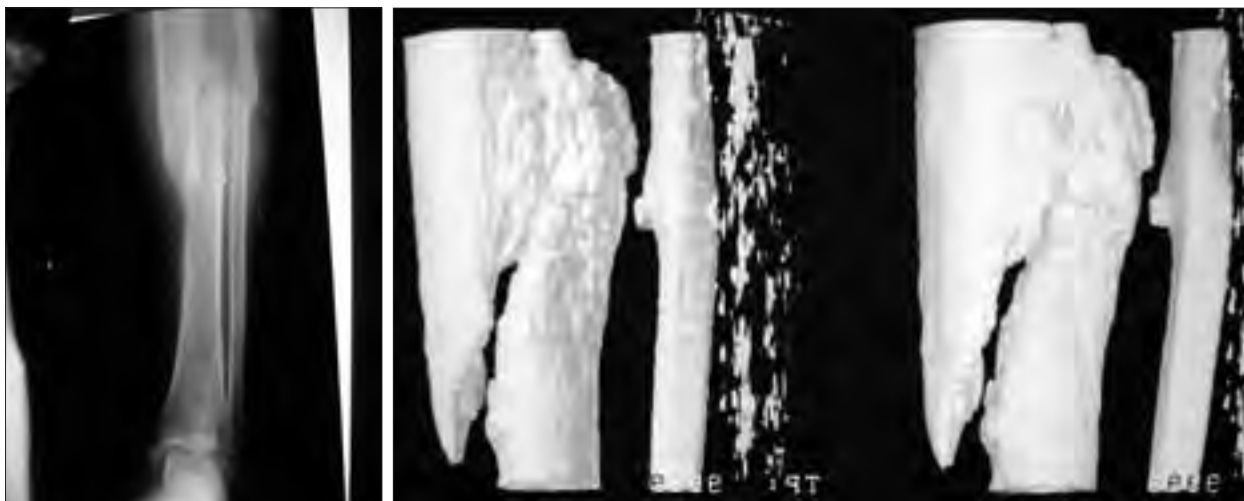
Слика 4. Рендгенски снимак лево потколенице након замене клинова и рефиксације стрелног прелома лево потколенице
Figure 4. X-rays of left lower leg after refixation

на месту аутоотрансплантата. Месец дана након пријема болесник отпуштен је с клинике уз препоруку да настави с превијањем око клинова и рана сваки трећи дан у надлежној амбуланти.

На контролном прегледу осам недеља после операције, због валгуса у скочном зглобу, клеме спољашњег скелетног фиксатора које држе клинове су попуштене и у амбулантним условима урађена је корекција валгусног деформитета. У коригованом положају потколенице клинови спољашњег скелетног фиксатора су поново чврсто фиксирани за рам фиксатора. На контролном прегледу после дванаест недеља клеме на шипци

спољашњег фиксатора су отпуштене ради компресије на месту прелома и болеснику је дозвољено да хода штакама уз пун ослонац. Због инфекције око клинова, спољашњи фиксатор је скинут пет месеци касније и, како није дошло до зарастања прелома, болеснику је постављен потколени функционални гипс по Сармијенту (*Sarmiento*) за ходање.

И поред хода с пуним ослонцем и магнетотерапије, стрелни прелом тибije није зарастао, па је болесник седам месеци након рањавања поново примљен у Клинику за ортопедију и трауматологију Медицинског факултета у Нишу (Слика 5). У спиналној анестези



Слика 5. Рендгенски и MSCT снимак леве потколенице с псеудоартрозом леве тибije на месту стрелног рањавања
Figure 5. X-rays and MSCT of left lower leg with left tibial pseudoarthrosis at the site of injury



Слика 6. Стање и рендгенски снимак леве потколенице након обраде псеудоартротичног жаришта леве тибije, спонгиозпластике са кристе леве илијачне кости, ресекције фибуле и постављања компресивно-дистракционог апарата по Митковићу
Figure 6. Condition and X-rays of the left lower leg after treatment of left tibial pseudoarthrosis, spongioplasty with left iliac bone crest, tibular resection and application of compression-distraction external fixator type Mitkovic



Слика 7. Функционални резултат и рендгенски снимци леве потколенице након зарастања тибије на месту псеудоартрозе
Figure 7. Functional outcome and X-rays of left lower leg after union of fracture at the site of pseudoarthrosis

зији урађене су обрада псеудоартротичног жаришта леве тибије, ресекција фибуле и спонгиопластика калемовима претходно узетих са кристе леве илијачне кости. Након тога псеудоартроза леве тибије стабилizована је компресивно-дистракционим апаратом по Митковићу (Слика 6).

Рани постоперациони ток је протекао нормално, ране на потколеници и кристи илијачне кости уредно су зарасле, а конци скинути. Започето је с компресијом и дистракцијом на месту псеудоартрозе. Болеснику је дозвољено ходање на штакама с пуним ослоном по оперисану ногу.

Три месеца након друге операције прелом је зарастао. Апарат је скинут, а болесник упућен на рехабилитацију. По завршеној рехабилитацији обим покрета у коленом и скочном зглобу били су у физиолошким границама (Слика 7). Болесник се после завршеног лечења вратио својим свакодневним радним и животним активностима које је упражњавао пре несреће.

ДИСКУСИЈА

Стрелни преломи потколенице пројектилом велике почетне брзине често су праћени великом коштаној коминуцијом или дефектом кости и тешким оштећењем околних меких ткива [6]. Примарна обрада стрелне ране потколеничног сегмента, спољашња скелетна фиксација, антибиотска терапија, антитетанусна заштита и одложено затварање стрелне ране основни су еле-

менти у збрињавању стрелних прелома потколеничног сегмента [7].

Циљ примарне хируршке обраде је ексцизија девитализованих ткива, која представљају добру подлогу за развој бактерија. Касније се понавља хируршка обрада ране или затварање ране уколико нема знакова инфекције. Рана се затвара помоћу примарно одложеног или секундарног шавова, слободним трансплантатима, локалним или удаљеним режњевима [8].

Савремени начин стабилизације стрелних прелома је спољашња скелетна фиксација. Она даје добру стабилност прелома и омогућује несметан приступ рани ради превијања и извођења реконструктивних захвата на меком и коштаном ткиву [9]. Потребно је преписати антитетанусну заштиту и антибиотике парентерално (кристални пеницилин, цефалоспорине и аминогликозид) у трајању три до пет дана, а у случају инфекције лечење наставити према антибиограму [10].

Незарастање прелома тибије је веома чест проблем у ортопедској хирургији и поред примене савремених метода фиксације, а код неселектованих болесника креће се до 9% [11]. Незарастање прелома тибије које је праћено инфекцијом или губитком коштаног ткива чини прогнозу лечења још гором [12].

Псеудоартроза је једна од најчешћих и најтежих компликација стрелних прелома костију. Стрелни преломи екстремитета праћени су великим разарањем и дефектом кости и меких ткива, што доводи до оштећења васкуларизације у зони прелома, како кости, тако и меких ткива, што неповољно утиче на зарастање кости. Процес зарастања коштаног ткива након стрел-

ног рањавања може бити успорен или прекинут. Опште је прихваћен став да псеудоартроза представља незарастање преломљене кости током шест месеци од повређивања, а санација прелома се не очекује без додатних хируршких захвата [13].

Дефекти коштаног ткива код прелома обично настају као последица одстрањења слободних делова кости и ресекције девитализованих орајака кости приликом примарне хируршке обраде, или при накнадним обрадама, када се раде секвестректомије и некректомије [14]. Муса (*Musa*) и сарадници [15] дефектом кости сматрају њен недостатак од најмање 5 mm и дају следећу класификацију:

- Примарни дефект настаје у тренутку рањавања дејством кинетичке енергије пројектила;
- Секундарни дефект представља недостатак кости после правилно изведене примарне хируршке обраде стрелног прелома и резултат је одстрањења слободних коштаных фрагмената;
- Хируршки дефект настаје после ресекције, секвестректомије и других хируршких захвата.

Лечење псеудоартроза након стрелног рањавања екстремитета веома је сложен проблем реконструктивне хирургије. У избору методе лечења болесника с овом компликацијом нема заједничког става. Методе лечења су:

- Метода по Илизарову – У лечењу септичних и асептичних псеудоартроза, надокнаде коштаног дефекта и успостављање дужине екстремитета примењује се Илизаровљева метода монолокалне или билокалне остеосинтезе коришћењем његовог компресивно-дистракционог апарата [16];
- Остеопластика уз спољашњу скелетну фиксацију – У лечењу септичних псеудоартроза након хируршке обраде жаришта поставља се спољашњи скелетни фиксатор уз компресију на месту псеудоартрозе, ако је могуће с убацивањем коштаног калема. Први корак оваквог начина лечења је успостављање континуитета кости. Кожа се затвара, поставља аспирациона дренажа и системски примењују антибиотици. Препоручује се и накнадна обрада у виду поновне декортикације са додавањем калема с крила илијачне кости или без њега и евентуално поновна секвестректомија;
- Остеосинтеза у лечењу псеудоартроза – Када нема клиничких, лабораторијских и рендгенских знакова инфекције, лечење псеудоартроза и прелома у одложеној санацији подразумева ригидну унутрашњу стабилизацију АО плочицом или интрамедуларним клином са остеопластиком или без ње, у зависности од типа псеудоартрозе. Код хиперваскуларизованих псеудоартроза довољна је ригидна компресивна остеосинтеза АО плочицом [17].

Миронов (*Mironov*) и сарадници [18] су објавили резултате лечења 21 болесника с псеудоартрозом након стрелних прелома уз дефект коштаног ткива. Дефект бутне кости је дијагностикован код три болесника, тибие код девет, надлактице код два, а костију подлактице код седам. Код седам болесника дефект је био по-

слеђица одстрањења делова кости током примарне хируршке обраде, код четири болесника је ради санације коштаног дефекта рађено скраћивање екстремитета 5-8 cm, док је код 14 болесника коштани дефект био последица секвестректомије због остеитиса. Претходно лечење је трајало од 20 до 380 дана после рањавања; код девет болесника је и даље постојао остеитис, а седам болесника је имало гнојне или ране са гранулацијом. Код свих болесника надокнада коштаног дефекта и успостављање дужине екстремитета урађени су применом методе монолокалне или билокалне остеосинтезе по Илизарову коришћењем компресивно-дистракционих апарата. Монолокална остеосинтеза је примењена код осам болесника са дефектом коштаног ткива до 5 cm и без велике дијастазе или дислокације међу фрагментима. Они су компресивно-дистракциони апарат носили 4-9 месеци, а дужина ношења зависила је од локализације прелома, положаја фрагмената, стања околних меких ткива и репараторних способности организма. Билокална остеосинтеза с кортикотомијом примењена је код 13 болесника са дефектом кости од најмање 5 cm. Премештање фрагмената након кортикотомије започињано је 7-10 дана након остеотомије 0,5-1 mm дневно. Апарат су носили 5-12 месеци. Пре скидања компресивно-дистракционог апарата рађена је статичко-динамичка проба ослањањем на повређени екстремитет при смањеној чврстини апарата током 10-14 дана. У обе групе заједно је било шест болесника с хроничним остеитисом. Добри и задовољавајући резултати су постигнути код 19 болесника. У светлу поменутих резултата аутори потврђују сврсисходност одстрањења малих, слободних делова кости и ресекцију девитализованих крајева фрагмената код стрелних прелома дугих цевастих костију ради профилаксе инфекције [18].

Јовановић и сарадници [19] објавили су 1989. године резултате лечења 129 болесника са дијафизарним стрелним преломима дугих цевастих костију у фази секундарног хируршког лечења који су одложено зарастали или су тежили незарастању. Радили су остеосинтезу АО плочицом уз истовремену аутологну спонгиозпластику. Услови за извођење процедуре били су: добар мекоткивени покривач, непостојање клиничких и лабораторијских знакова инфекције и чињеница да коштани дефект није био већи од 4 cm. Зарастање прелома је постигнуто код 123 болесника (95,4%), а просечно време зарастања трајало је 6,9 месеци. Постоперациона инфекција развила се код 10 болесника (7,8%), али су сви преломи зарасли и инфекција санирана након одстрањења фиксационог материјала, изузев код једног. На основу резултата аутори препоручују примену ове методе када за то постоји индикација [19].

Псеудоартрозе потколених сегмента убрајају се у најчешће компликације након стрелног рањавања пројектилом велике почетне брзине због тешког оштећења, како коштаног, тако и меког ткива потколенице. Детаљан дебридман оштећених ткива потколенице и адекватна репозиција фрагмента са добрим контактом уз стабилну фиксацију најважнији су услови за зара-

стање стрелних прелома. У случају да прелом не зарасте, примена Митковићевог компресивно-дистракционог спољашњег фиксатора представља једну од метода лечења особа с асептичним псеудоартрозама потколеничног сегмента.

НАПОМЕНА

Рад је настао у оквиру пројекта број ИИИИ 41004, који финансира Министарство просвете и науке Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

- Golubović Z, Mitković M, Trenkić S, Rukavina D, Stanojković M, Stefanović G. Strelni prelomi potkolenice. *Acta medica Medianae*. 1999; 5:77-90.
- Nikolić D. War injuries of the extremities. *Vojnosanit Pregl*. 2004; 61(5):547-56.
- Covey DC. The role of the orthopaedic surgeon in the United Nations Peacekeeping operations. *J Bone Joint Surg Am*. 1995; 77(4):495-9.
- Visnjić M. Ratna hirurgija. Niš: Niški kulturni centar; 2000.
- Rosson JW, Simonis RB. Locked nailing for nonunion of the tibia. *J Bone Joint Surg Br*. 1992; 74(3):358-61.
- Golubović Z, Stanić V, Trenkić S, Stojiljković P, Stevanović G, Lešić A, et al. Penetrating injury of the lungs and multiple injuries of lower extremities caused by aircraft bombs splinters. *Vojnosanit Pregl*. 2010; 67(8):688-93.
- Werner C, Pierpont Y, Pollak A. The urgency of surgical débridement in the management of open fractures. *J Am Acad Orthop Surg*. 2008; 16:369-75.
- Coupland MR. Technical aspects of war wound excision. *Br J Surg*. 1989; 76:663-7.
- Mitković M, Bumbaširević M, Golubović Z, Micić I, Mladenović D, Milenković S, et al. New concept in external fixation. *Acta Chir Iugosl*. 2005; 52(2):107-11.
- Mitković M. Protokol lečenja ratne rane s prelomima. *Acta FacMed Naiss*. 1999; 16(1):15-20.
- Csongradi JJ, Maloney WJ. Ununited lower limb fractures. *West J Med*. 1989; 150:675-80.
- Golubović Z, Vidić G, Trenkić S, Vukašinović Z, Lešić A, Stojiljković P, et al. Treatment of open tibial shaft fracture with soft tissue and bone defect caused by aircraft bomb – case report. *Srp Arh Celok Lek*. 2010; 138(7-8):510-4.
- Celikoz B, Sengezer M, Turegun M, Devci M, Dunman H, Acikel C, et al. Subacute reconstruction of lower leg and foot defects due to high velocity – high energy injuries by gunshot, missiles and land mine. *Microsurgery*. 2005; 25(1):3-14.
- Giannikas KA, Maganaris CN, Karski MT, Twigg P, Wilkes RA, Buckley JG. Functional outcome following bone transport reconstruction of distal tibial defects. *J Bone Joint Surg Am*. 2005; 87(1):145-52.
- Musa M, Gricanov A. Lečenje ranenih s ognestreljnim dijafragmarnim ranenih perelomami kostej predplečja. *Voenno Med Zh*. 1988; (6):30-4.
- Jovanović V, Vukašinović Z, Šešlija I, Živković Z. Treatment of septic pseudoarthrosis of tibia by Ilizarov method: case report. *Srp Arh Celok Lek*. 2010; 138(9-10):643-6.
- Popović Z. Rigidna osteosinteza AO pločicom i spongioplastika po Phemeru u sekundarnom lečenju dijafragmarnih strelnih preloma [doktorska disertacija]. Beograd: Vojnomedicinska akademija; 1996.
- Mironov GM, Kononov VA, Chalyi NN. Substitution of bone defects of the extremities after gunshot fractures. *Voen Med Zh*. 1988; (11):28-30.
- Jovanović Z, Popović Z, Mirčić M. Autologous spongiouse iliac bone graft in the treatment of ununited diaphyseal fractures of the long bones. *Vojnosanit Pregl*. 1989; 46(3):175-8.

Surgical Treatment of Tibial Nonunion after Wounding by High Velocity Missile and External Fixators: A Case Report

Ivan Golubović¹, Zoran Vukašinović^{2,3}, Predrag Stojiljković¹, Zoran Golubović^{1,4}, Danilo Stojiljković⁴, Zoran Radovanović⁴, Nenad Ilić⁵, Stevo Najman⁴, Aleksandar Višnjić⁴, Stojanka Arsić⁴, Momčilo Todorović⁶

¹Clinic for Orthopedic Surgery and Traumatology, Clinical Center, Niš, Serbia;

²Institute for Orthopedic Surgery „Banjica“, Belgrade, Serbia;

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

⁴School of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia;

⁵Clinic for Vascular Surgery, Clinical Center, Niš, Serbia;

⁶Department for Orthopedic Surgery and Traumatology, Health Center, Čuprija, Serbia

SUMMARY

Introduction The missiles of modern firearms can cause severe fractures of the extremity. High velocity missile fractures of the tibia are characterized by massive tissue destruction and primary contamination with polymorphic bacteria. Treatment of these fractures is often complicated by delayed healing, poor position healing, nonhealing and bone tissue infection.

Case Outline We present the management of tibial nonunion after wounding by high velocity missile and primary treatment by external fixation in a 25-year-old patient. The patient was primarily treated with external fixation and reconstructive operations of the soft tissue without union of the fracture. Seven months after injury we placed a compression-distraction

external fixator type Mitkovic and started with compression and distraction in the fracture focus after osteotomy of the fibula and autospontaneous ossification. We recorded satisfactory fracture healing and good functional outcome.

Conclusion Contamination and devitalization of the soft-tissue envelope increase the risk of infection and nonunion in fractures after wounding by high velocity missile. The use of the compression-distraction external fixator type Mitkovic may be an effective method in nonunions of the tibia after this kind of injury.

Keywords: high velocity missile fracture of the tibia; nonunion; external fixation; compression-distraction external fixator Mitkovic

Атријална фибрилација после хируршке реваскуларизације миокарда: могућности превенције

Биљана Обреновић-Кирћански^{1,2}, Бојана Орбовић², Миле Вранеш^{1,3}, Биљана Парапид², Наташа Ковачевић-Костић⁴, Милош Велиновић^{1,3}, Стана Ристић³

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

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

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

⁴Центар за анестезију и реаниматологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Атријална фибрилација је честа компликација хируршких интервенција. Бележи се код 5% свих оперисаних болесника, али много чешће код особа које су подвргнуте кардиохируршким операцијама (10–65% болесника) него другим хируршким захватима. Код неких болесника она је асимптоматска, али може бити праћена и тешком хипотензијом, инсуфицијенцијом срца, синкопама, системским или емболијама плућа, периоперационим инфарктом миокарда, цереброваскуларним инсултом и повећањем хируршког mortalитета. Болесницима чији је постоперациони ток компликован атријалном фибрилацијом потребно је дуже болничко лечење. Могући предиспонирајући чиниоци ове аритмије су бројни и повезани са самом хируршком интервенцијом, раширеношћу коронарне болести и обимом реваскуларизације, као и преоперационим обољењима. За профилаксу атријалне фибрилације се, према препорукама Европског удружења кардиолога, могу користити орално примењен бета-блокатор, амјодарон и соталол. Руководећи се препорукама, терапија атријалне фибрилације после операције врши се бета-блокаторима, амјодароном, а код болесника с инсуфицијенцијом срца и дисфункцијом леве коморе и дигоксином. Многе студије говоре у прилог профилактичкој примени амјодарона и бета-блокатора, док се примена нових агенаса, као што су магнетијум, статини, омега-3 масне киселине и инхибитори система ренин–ангиотензин–алдостерон, још испитује.

Кључне речи: постоперациона атријална фибрилација; реваскуларизација миокарда; амјодарон

УВОД

Атријална фибрилација (АФ) је врста аритмије у којој постоји неправилна и потпуно дезорганизована електрична активност преткомора, која изазива нехомогену и неједнаку преткоморску деполаризацију, фреквенције од 260 до 450 удара у минути, обично брже од 300 удара у минути. У преткоморама се у сваком тренутку мање или веће групе влакана миокарда активирају без одређеног редоследа, независно једне од других. Ритам срца и пулс су неправилни, што се клинички препознаје као АФ. АФ је најчешћи поремећај срчаног ритма (1–2% опште популације), а њена инциденција се повећава са старењем (код 1% особа до 65 година, 5% особа 65–80 година и чак код 9–13% старијих од 80 година) [1, 2].

Под постоперационим атријалном фибрилацијом (ПОАФ) подразумева се она АФ која се јави у првих 30 дана након интервенције, траје најмање 15 минута и захтева лечење, или ако појаве АФ краће од 15 минута доводе до клиничке нестабилности болесника и потребе за лечењем. ПОАФ се најчешће јавља између другог и петог дана после операције [3].

УЧЕСТАЛОСТ И ЗНАЧАЈ ПОСТОПЕРАЦИОНЕ АТРИЈАЛНЕ ФИБРИЛАЦИЈЕ

АФ се јавља као честа компликација хируршких захвата (око 5% свих оперисаних болесника), али много чешће код особа које су подвргнуте кардиохируршким операцијама (10–65% болесника) [4]. Појава АФ у кардиохирургији је удружена с реваскуларизацијом миокарда, заменом валвула, као и са операцијама у којима се истовремено врши уграђивање бајпасева и замена валвула.

Код неких болесника она може остати асимптоматска, али може бити праћена и веома тешким симптомима хипотензије, инсуфицијенције срца, синкопе, системских или емболија плућа, периоперационог инфаркта миокарда, цереброваскуларног инсулта и повећањем хируршког mortalитета [3, 5, 6]. Болесницима чији је постоперациони ток компликован АФ потребно је дуже болничко лечење [4, 7]. Просечна дужина боравка у јединици интензивне неге продужава се са два и по на четири и по дана, а број дана укупног лечења са девет на тринаест. ПОАФ такође повећава трошкове лечења [3, 4, 6].

Correspondence to:

Biljana OBRENOVIĆ-KIRČANSKI
Klinika za kardiologiju
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 8
11000 Beograd
Srbija
biljanaok@yahoo.com

МЕХАНИЗМИ НАСТАНКА АТРИЈАЛНЕ ФИБРИЛАЦИЈЕ ПОСЛЕ ХИРУРШКЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ

У већини случајева АФ која се јавља након реваскуларизације миокарда одликују вишеструки кружни таласи с тзв. поновним уласком (енгл. *reentry*) у кружну путању на нивоу преткоморе. Од четири до шест симултаних оваквих таласа потребно је за настанак АФ, а они се шире око функционалне или анатомске блокаде провођења или кашњења провођења [3, 4, 8]. Битне електрофизиолошке одлике тих таласа су брзина провођења и рефрактерни период, те је установљено да процеси који успоравају брзину провођења и узрокују краћи рефрактерни период олакшавају појаву АФ. Појаву аритмије вероватно започињу окидачи као што су превремене преткоморске контракције. У неким случајевима до АФ долази услед изненадног стварања атријалног фокуса и када рефрактерни периоди у суседним атријалним регијама нису усаглашени [3, 4, 8].

Засад нису довољно расветљени електрофизиолошки механизми који узрокују АФ после кардиохируршке реваскуларизације миокарда. Могући предиспонирајући чиниоци су бројни и повезани са: а) самом хируршком интервенцијом; б) раширеношћу коронарне болести, тј. обимом реваскуларизације; и в) обољењима пре операције.

Чиниоци повезани с хируршком интервенцијом

Инцизија и исхемија преткоморе доводе до поремећене атријалне проводљивости и рефрактерности, чему доприносе и запаљење епикарда, хипоксија, дисбаланс електролита, ацидоза и промена активности симпатичког нервног система [3, 4]. Иако се кардиоплегијом током операције спречава механичка и електрична активност комора, испитивања су показала да атријални септум остаје знатно топлији од коморе и задржава електричну активност, због чега може настати ПОАФ [3, 4, 9, 10]. Према мишљењу појединих аутора, већа количина кардиоплегије током операције могла би спречити настанак ПОАФ [10]. Дуже време коришћења аортне клеме током операције због атријалне исхемије може узроковати чешћу појаву ПОАФ [3].

Чиниоци повезани с раширеношћу коронарне болести

Резултати студија које су испитивале везу између тежине коронарне болести и ПОАФ се разликују [4]. У неколико истраживања утврђена је значајна повезаност стенозе веће од 70% на десној коронарној артерији (ДКА) и ПОАФ. У студији Мендеса (*Mendes*) и сарадника [11] код 43% болесника са стенозом ДКА забележена је ПОАФ. У другој студији лезија на ДКА је била независни предиктор појаве ПОАФ [12]. Сматра се да не постоји веза између броја графтова угра-

ђених током операције и појаве ПОАФ, мада су поједине студије покушавале да докажу да број графтова већи од три, имплантирање унутрашње грудне артерије као графта и екстензивност коронарних промена могу да доведу до настанка ПОАФ [4, 11].

ПОАФ може условити враћање болесника у операциону салу због компликација, поновно примање у јединицу интензивне неге, а често је потребно продужено време интубације или вентилације [3].

Честа компликација ПОАФ су и цереброваскуларни догађаји [13], посебно цереброваскуларни инсульт [7, 14]. Код болесника код којих се после операције развије АФ већа је вероватноћа да ће им касније требати уградња сталног пејсмејкера [3].

Чиниоци повезани с обољењима пре операције

На вероватну ПОАФ указује и већа величина преткомора пре операције, јер преткоморе мањих димензија не подржавају ширење и понављање тзв. *reentry* таласа [3, 15].

Учесталост ПОАФ се повећава са старењем, највероватније услед повећања атријалне фиброзе и дилатације, које чине основу развоја поремећаја срчаног ритма [3, 4, 11, 12].

У стањима као што су хипертензија, артеријска коронарна болест и кардиомиопатија долази до већег таложења фиброзног и масног ткива у преткоморама. Ове промене су често неједнаке, па у деловима блокираног или успореног провођења, нехомогене анизотропије и дисперзије атријалне рефрактерности, чине погодан супстрат за настанак *reentry* таласа [3, 4, 16].

Током последњих деценија установљено је да, поред тога што постоји повећање броја особа оболелих од коронарне болести, међу њима је и више болесника мушког пола. Код мушкараца је повећан ризик за добијање АФ после хируршке реваскуларизације миокарда, што се објашњава разликом експресије јонских канала код полова и различитим ефектом мушких и женских хормона на аутономни систем [6, 17, 18].

Пароксизми АФ регистровани пре операције, као и ранија конгестивна инсуфицијенција срца, могу такође бити предиктори појаве ПОАФ [3].

АНТИАРИТМИЦИ У ПРОФИЛАКСИ АТРИЈАЛНЕ ФИБРИЛАЦИЈЕ

Много је доказа о опасностима АФ и користима њене профилаксе, као и профилаксе тромбоемболија које могу настати из преткомора код болесника са АФ [19, 20, 21, 22]. За профилаксу АФ се користи орално примењен бета-блокатор (класа I, ниво доказа А, препорука Европског удружења кардиолога) [23]. Бета-блокери су индиковани свим болесницима с коронарним обољењима (који немају контраиндикације) као стандардна терапија пре операције. У профилактичке сврхе се код болесника код којих се планира хируршка реваскула-

ризация миокарда, а који имају висок ризик од добијања ПОАФ, могу применити амјодарон (класа *IIa*, ниво доказа А) и соталол (класа *IIb*, ниво доказа Б). При примени соталола потребно је водити рачуна о његовом проаритмијском дејству. Профилактичка примена дигоксина или верапамила не доводи поуздано до спречавања настанка АФ након хируршке реваскуларизације миокарда [23, 24].

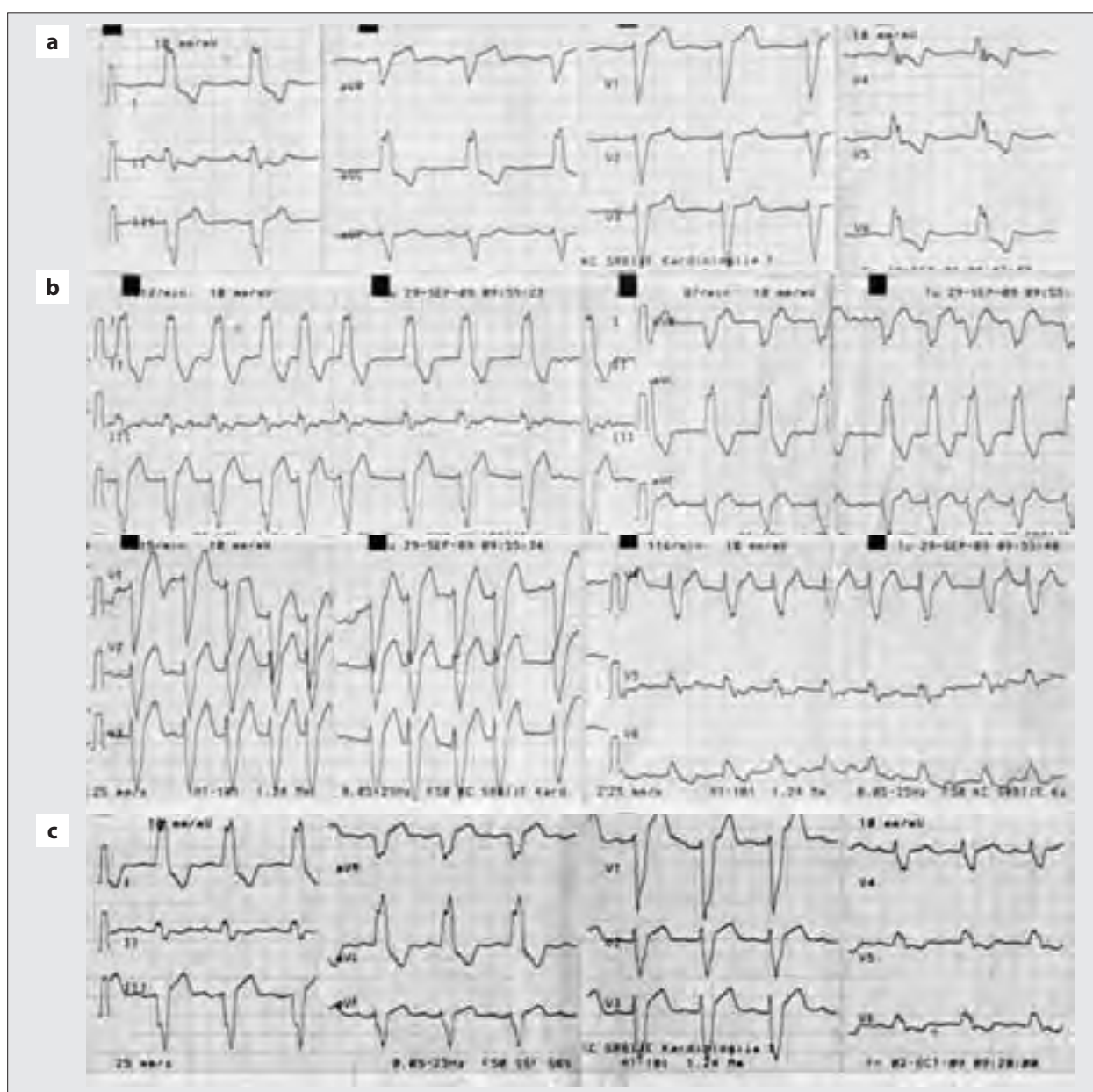
ТЕРАПИЈА ПОСТОПЕРАЦИОНЕ АТРИЈАЛНЕ ФИБРИЛАЦИЈЕ

Од осамнаестог века се покушавало да се применом лекова помогне болесницима са АФ, а напредак ме-

дицине и технологије уводи и кардиоверзију у лечење ових болесника [25].

У лечењу АФ након хируршке реваскуларизације миокарда често се користе бета-блокери примењени интравенски (метопролол, атенолол, пропранолол и есмолол). Успешност ове терапије доказана је многим студијама и препоручена у Европском водичу за лечење атријалне фибрилације [23].

Поред бета-блокера, најчешће се за терапију ПОАФ с успехом примењује амјодарон (Слика 1) [23, 26, 27]. Амјодарон има два главна механизма деловања. Једним механизмом блокира калијумове и натријумове канале и смањује улазак калцијума у срчане ћелије, те продужава акциони потенцијал и фазу неосетљивости мишићних ћелија срца на импулс. Други меха-



Слика 1. Електрокардиограм болесника подвргнутог хируршкој реваскуларизацији миокарда који је пре операције примао бета-блокере, нитрате, антагонисте калцијума и оралне хипогликемике: а) синусни ритам пре операције; б) атријална фибрилација настала петог дана од операције; в) поново успостављен синусни ритам, амјодарон примењен интравенски, атријална фибрилација трајала два дана

Figure 1. Electrocardiogram of the patient with aortocoronary bypass grafting preoperatively treated with beta blockers, nitrates, calcium channel blockers and oral hypoglycemics: a) before the operation – sinus rhythm; b) atrial fibrillation developed on the fifth postoperative day; c) restored sinus rhythm, amiodarone administered intravenously, atrial fibrillation lasted 2 days

низам представља инхибиција адренергичких алфа и бета рецептора. Амјодарон смањује потрошњу кисеоника у срчаном мишићу благо смањујући отпор у периферним крвним судовима и фреквенцију срца; минутни волумен срца се битније не мења, а крвни притисак се само мало снижава. Амјодарон има врло слабо негативно инотропно дејство, антиисхемијска својства и слаб ризик за настанак других аритмија [4, 28].

Амјодарон се широко везује у ткивима, има дуго полувреме ослобађања и акумулира се у телу током понављањем давања. Да би се његово деловање испољило, потребно је да прође одређени временски период, због чега се при оралној, као и при интравенској примени, користи доза оптерећења (тзв. *loading* доза). Најчешћи кардиоваскуларни споредни ефекат узимања амјодарона је брадикардија, која често зависи од дозе лека, чешће се јавља код старијих болесника и најчешће може бити решена подешавањем дозе [29, 30]. Нежељени ефекти дуготрајне примене су бројни, а у оквиру њих описани су поремећаји функције тироидне жлезде, фиброза плућа, која се јавља успорено, али може бити иреверзибилна, стварање депозита у корнеи, као и неуролошки и гастроинтестинални поремећаји, фотосензитивни осип коже и плочаста сивкаста дисколорација коже [4, 28].

Лечење ПОАФ амјодароном најчешће започиње интравенски у дози од 5 *mg* по килограму телесне тежине (доза оптерећења), при чему је могуће ову дозу понављати два-три пута дневно (искључиво са петопроцентним раствором глукозе, будући да с физиолошким раствором кристалише) [28].

Иако дигоксин може да смањи фреквенцију у АФ, његово дејство почиње за 60 минута, достижући свој максимум за шест сати. У данашње време дигоксин се више не сматра првом линијом терапије за брзо збрињавање АФ осим код болесника с инсуфицијенцијом срца и дисфункцијом леве коморе [20, 24]. При примени дигоксина мора се водити рачуна о дозно-зависним нежељеним ефектима, као што су вентрикуларне аритмије и атриовентрикуларни блок. Истовременом применом дигоксина са верапамилом и антиаритмичима, као што су амјодарон и пропафен, повећава се његова концентрација у серуму, због чега треба обратити пажњу да се не развију токсични ефекти овога лека [20, 28].

Велики број студија показао је повећан ризик од цереброваскуларног инсульта након хируршке реваскуларизације миокарда. Због тога се сматра да је потребна антикоагулантна заштита пацијента оралним антикоагулансом или хепарином уколико је ПОАФ трајала дуже од 48 сати [23]. То, наравно, доноси нове изазове у лечењу свеже оперисаних болесника, с обзиром на то да код њих постоји већи ризик од појаве крварења. Стога се сматра да након хируршке реваскуларизације миокарда, а уз појаву АФ, одлуку о примени антикоагулантног лека орално, супкутано или интравенски треба доносити сходно стању сваког болесника појединачно [3, 23].

Према досадашњим сазнањима још се не може са сигурношћу рећи да ли је у лечењу ПОАФ најбитнија конверзија у синусни ритам и да ли она нужно води бољем преживљавању оперисаних болесника. Наиме, на основу објављених студија нису пронађени докази који показују да ли је за пацијента боља контрола ритма (тј. конверзија у синусни ритам) у односу на контролу срчане фреквенције у АФ [31, 32].

ПРОФИЛАКСА ПОСТОПЕРАЦИОНЕ АТРИЈАЛНЕ ФИБРИЛАЦИЈЕ, АЛИ КОЈА?

С обзиром на то да се ПОАФ јавља код 10–65% кардиохируршких болесника [3, 6, 20], да АФ повећава инциденцију možданог удара после операције [5, 6, 7], те да доводи до дужег боравка болесника у болници и, сходно томе, до већих трошкова [6, 33], намеће се питање ефикасне профилаксе за ову врсту постоперационе аритмије.

Дауд (*Daoud*) и сарадници [33] су у групи испитаника који су били предвиђени за операцију на срцу користили амјодарон за превенцију АФ (орално пре операције 600 *mg* дневно најмање седам дана, а после операције 200 *mg* дневно до отпуста). Утврдили су да овај лек значајно смањује инциденцију ПОАФ, дужину боравка у болници и трошкове лечења. Група која је профилактички добијала амјодарон имала је нижу срчану фреквенцију током појаве ПОАФ. До сличних закључака дошли су и други аутори примењујући амјодарон профилактички у превенцији појаве АФ код кардиохируршких болесника [34–37].

Анализом чланака на енглеском језику од 1966. до 2000. године Мајзел (*Maisel*) и сарадници [3] су, упоређујући карактеристике АФ након кардиохируршких операција и њено лечење, утврдили да највећи број студија говори у прилог амјодарону као леку за профилаксу ПОАФ.

Метаанализа десет рандомизираних, дупло слепих студија које су обухватиле болеснике предвиђене за операцију срца показала је да преоперациона примена амјодарона смањује појаву ПОАФ, вентрикуларних тахиаритмија, možданог удара и дужину боравка у болници [6].

Упоређивање ефекта амјодарона и дилтиазема није показало разлику у ефикасности профилаксе ПОАФ код кардиохируршких болесника [38], док је пропафен био ефикаснији [39].

Засад још нема студија које би разлучиле да ли је сигурнија и погоднија примена амјодарона у профилактичке сврхе орално или интравенски. Приликом оралне примене поставља се питање периоперационе апсорпције и учинка лека. Оваква примена може да продужи дужину боравка болесника у болници и повећа трошкове лечења. Интравенски примењен амјодарон брже делује, али је скупљи [6]. Амјодарон дат интравенски доводи до конверзије у синусни ритам током 12–24 сата код 40–90% болесника са ПОАФ [38].

С обзиром на то да се за профилаксу ПАОФ предлажу првенствено бета-блокери [23], рађено је неколико студија у којима је испитиван заједнички профилактички učinak бета-блокера и амјодарона. Орално примењен амјодарон с метопрололом или ателололом ефикасно спречава АФ и смањује ризик од цереброваскуларних догађаја и вентрикуларних тахикардија [41]. Другим испитивањима је утврђено да амјодарон у комбинацији с пропранололом ефикасно смањује појаву ове аритмије [42].

Слејлати (*Sleilaty*) и сарадници [43] су упоредили ефикасност биспролола и амјодарона и закључили да нема битне разлике у профилактичком дејству ова два лека, али је ипак уочено да је вентрикуларна фреквенција током трајања ПАОФ била значајно нижа у групи испитаника који су примали биспролол. Постоје и радови који показују подједнаку ефикасност профилактичке примене амјодарона и комбинације дигоксина и метопролола [44].

Смањени ниво магнезијума може да буде удружен с појавом ПАОФ [3]. Магнезијум је кофактор за ензим мембране миокардне ћелије *Na-K* аденозинтрифосфатазу, која регулише трансмембрански градијент натријума и калијума. Недостатак магнезијума може бити предиспозиција аритмијама, јер делује на мембрански потенцијал и реполаризацију преко *Na-K* аденозинтрифосфатазе [45]. Магнезијум-сулфат дат у малим дозама може да смањи појаву аритмија [46]. Преоперациона примена амјодарона је делотворнија у спречавању настанка аритмија, мада се и магнезијум-сулфат и амјодарон могу употребити за профилаксу аритмија које настају после хируршког лечења [46].

У новијим испитивањима покушана је превенција ПАОФ применом инхибитора ангиотензин-конвер-

тујућег ензима (*ACEi*) и блокера ангиотензинских рецептора, међутим, ова терапија се није показала ефикасном [47].

Вршено је и поређење атријалног пејсинга и амјодарона у превенцији ПАОФ. Амјодарон примењен сам, као и у комбинацији с атријалним септалним пејсингом, делотворнији је него само примена атријалног септалног пејсинга [48]. У превенцији ПАОФ амјодарон дат профилактички био је ефикаснији и од примењеног биатријалног пејсинга [49].

Последњих година покушава се да се ризик од ПАОФ смањи применом нових лекова, као што су агенси с антиаритмијским дејством (магнезијум и омега-3 масне киселине) и агенси с антиинфламаторном активношћу (статици) [50, 51].

ЗАКЉУЧАК

С трендом повећања броја особа оболелих од коронарне болести, а самим тим и порастом броја изведених кардиохирурских ревакуларизација, тема превенције АФ након хируршке ревакуларизације миокарда у данашње време изузетно је актуелна. Бројна испитивања су показала оправданост примене амјодарона пре операције ради профилаксе ПАОФ. Имајући у виду ове резултате, као и препоруке Европског удружења кардиолога за лечење АФ, амјодарон уз бета-блокере можемо сматрати одличним средством за превенцију ПАОФ уколико нема контраиндикација за њихову примену. Ипак, потребна су додатна испитивања агенса као што су магнезијум, статици, омега-3 масне киселине и инхибитори система ренин-ангиотензин-алдостерон.

ЛИТЕРАТУРА

- Heering J, Van der Kuip AM, Hofman A, Kors JA, Van Herpen G, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006; 27:949-53.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA*. 2001; 285:2370-5.
- Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med*. 2001; 135:1061-73.
- Steinberg JS, editor. Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. Norwell, Massachusetts, USA: Kluwer Academic Publishers; 2000.
- Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, Aggarwal A, Moritz TE, Henderson WG, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg*. 1997; 226(4):501-11.
- Aasbo JD, Lawrence AT, Krishnan K, Kim MH, Thorman RG. Amiodarone prophylaxis reduces major cardiovascular morbidity and length of stay after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2005; 143:327-36.
- Kim MH, Deeb GM, Morady F, Bruckman D, Hallock LR, Smith KA, et al. Effect of postoperative atrial fibrillation on length of stay after cardiac surgery (PACS/2). *Am J Cardiol*. 2001; 87:881-5.
- Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991; 101:406-26.
- Raman JS, Bellomo R, Hayhoe M, Tsamitros M, Buxton BF. Metabolic changes and myocardial injury during cardioplegia: a pilot study. *Ann Thorac Surg*. 2001; 72:1566-71.
- Jidéus L, Blomström P, Nilsson L, Sdrisberg M, Hansell P, Blomström-Lundqvist C. Tachyarrhythmias and triggering factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass operations. *Ann Thorac Surg*. 2000; 69(4):1064-9.
- Mendes LA, Connelly GP, McKenney PA, Podrid PJ, Cupples LA, Shemin RJ, et al. Right coronary artery stenosis: an independent predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25(1):198-202.
- Guo Y, Hu S, Wu Q, Hu J, Song Y, Zhu X. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *CMJ*. 2002; 115(2):232-4.
- Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008; 358:2667-77.
- Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke. *Stroke*. 2005; 36:1115.
- Orbović B, Obrenović-Kirčanski B, Ristić S, Šoškić Lj. Amiodarone prophylaxis of postoperative atrial fibrillation after coronary-artery bypass graft surgery reference to left atrium dimension. *Eur J Echocardiogr*. 2010; 11(Suppl 2):ii89-ii119.
- Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002; 54:230-46.
- Kowey PR, Stebbins D, Iqbal L, Goldman SM, Sutter FP, Rials SJ, et al. Clinical outcome of patients who develop PAF after CABG surgery. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001; 24:191-3.

18. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. *Circulation*. 1996; 94:390-7.
19. Lip GYH, Beevers DG. ABC of atrial fibrillation: history, epidemiology, and importance of atrial fibrillation. *BMJ*. 1995; 311(7016):1361.
20. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. ESC/EHRA/EACTS Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2010; 31:2369-429.
21. Obrenović-Kirčanski B. Antiagregaciona, antikoagulantna i trombolitička terapija. In: Maksimović Ž, Davidović L, Kostić D, Cvetković S, editors. *Osnove vaskularne hirurgije i angiologije*. Beograd: CIBID; 2004. p.516-25.
22. Obrenović-Kirčanski B, Marisavljević D. Antikoagulantna terapija. In: Ostojić M, Kanjuh V, Nedeljković S, editors. *Kardiologija*. Beograd: Zavod za udžbenike; 2011. p.1292-9.
23. Obrenović-Kirčanski B. Antikoagulantna terapija u prevenciji embolija u bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom. *Balneoclimatologia*. 1999; 23(Suppl 1):355-64.
24. Podrid PJ. Prevention of postoperative atrial fibrillation: what is the best approach? *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34:340-2.
25. Lown B. Electrical reversion of cardiac arrhythmias. *Br Heart J*. 1967; 29:469-89.
26. Obrenović-Kirčanski B, Kovačević-Kostić N. Preoperativna priprema i postoperativno praćenje bolesnika posle operacija na srcu. In: Ostojić M, Kanjuh V, Nedeljković S, editors. *Kardiologija*. Beograd: Zavod za udžbenike; 2011. p.1079-86.
27. Obrenović-Kirčanski B. Lečenje intraoperativnih akutnih poremećaja srčanog ritma. In: Kalezic N, editor. *Anestezijološki aspekti endokrinih i metaboličkih poremećaja*. Beograd: Medicinski fakultet; 2009. p.531-8.
28. Opie LH, Dimarco JP, Gersh BJ. Antiarrhythmic drugs and strategies. In: Opie LH, Gersh BJ, editors. *Drugs for the Heart*, 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p.235-92.
29. Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2007; 356:935-41.
30. Hauser TH, Pinto DS, Josephson ME, Zimetbaum P. Early recurrence of arrhythmia in patients taking amiodarone or class 1C agents for treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol*. 2004; 93:1173-6.
31. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008; 358(2):2667-77.
32. Testa L, Biondi-Zoccai GGL, Dello Ruso A, Belloci F, Andreotti F, Crea F. Rate-control vs. rhythm-control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2005; 26:2000-6.
33. Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, Goyal R, Deeb GM, Bolling SF, et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med*. 1997; 337(25):1785-91.
34. Guarneri T, Nolan S, Gottlieb SO, Dudek A, Lowry DR. Intravenous amiodarone for the prevention of atrial fibrillation after open heart surgery: the amiodarone reduction in coronary heart (ARCH) trial. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34:343-7.
35. Budeus M, Hennesdorf M, Perings S, Röhlen S, Schnitzler S, Felix O, et al. Amiodarone prophylaxis for atrial fibrillation of high-risk patients after coronary bypass grafting: a prospective, double-blinded, placebo-controlled, randomized study. *Eur Heart J*. 2006; 27(13):1584-91.
36. Gu S, Su PX, Liu Y, Yan J, Zhang XT, Wang TY. Low-dose amiodarone for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting in patients older than 70 years. *Chin Med J (Engl)*. 2009; 122(24):2928-32.
37. Orbović B. Preoperativna primena amiodarona u cilju prevencije apsolutne aritmije posle hirurške revaskularizacije miokarda [akademski specijalistički rad]. Beograd: Medicinski fakultet; 2010.
38. Mikroulis D, Didilis V, Konstantinou F, Tsakiridis K, Vretzakis G, Bougioukas G. Diltiazem versus amiodarone to prevent atrial fibrillation in coronary surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2005; 13(1):47-52.
39. Eremenko AA, Galanikhina EA, Ziuliaeva TP, Egorov VM. Efficacy of amiodarone versus propafenone in the prevention of rhythm disorders in patients after aortocoronary bypass surgery. *Anesteziol Reanimatol*. 2010; (5):45-9.
40. Cochrane AD, Siddins M, Rosenfeldt FL, Salamonsen R, McConaghy L, Marasco S, et al. A comparison of amiodarone and digoxin for treatment of supraventricular arrhythmias after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1994; 8:194-8.
41. Giri S, White M, Dunn AB, Felton K, Freeman-Bosco L, Reddy P, et al. Oral amiodarone for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery, the Atrial Fibrillation Suppression Trial (AFIST): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001; 357:830-6.
42. Kojuri J, Mahmoodi Y, Jannati M, Shafa M, Ghazioor M, Sharifkazemi MB. Ability of amiodarone and propranolol alone or in combination to prevent post-coronary bypass atrial fibrillation. *Cardiovasc Ther*. 2009; 27(4):253-8.
43. Sleilaty G, Madi-Jebara S, Yazigi A, Haddad F, Heyeck G, El Rassi I, et al. Postoperative oral amiodarone versus oral bisoprolol as prophylaxis against atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery: a prospective randomized trial. *Int J Cardiol*. 2009; 137(2):116-22.
44. Tokmakoglu H, Kandemir O, Gunaydin S, Catav Z, Yorgancioglu C, Zorlutuna Y. Amiodarone versus digoxin and metoprolol combination for the prevention of postcoronary bypass atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002; 21(3):401-5.
45. Fanning WJ, Thomas CS Jr, Roach A, Tomichek R, Alford WC, Stoney WS Jr. Prophylaxis of atrial fibrillation with magnesium sulfate after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1991; 52:529-33.
46. Tiryakioglu O, Demirtas S, Ari H, Tiryakioglu SK, Huysal K, Selimoglu O, et al. Magnesium sulphate and amiodarone prophylaxis for prevention of postoperative arrhythmia in coronary by-pass operations. *J Cardiothorac Surg*. 2009; 4(1):8.
47. White CM, Kluger J, Lertsburapa K, Faheem O, Coleman CI. Effect of preoperative angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use on the frequency of atrial fibrillation after cardiac surgery: a cohort study from the atrial fibrillation suppression trials II and III. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007; 31(5):817-20.
48. White CM, Caron MF, Kalus JS, Rose H, Song J. Atrial Fibrillation Suppression Trial II. Intravenous plus oral amiodarone, atrial septal pacing, or both strategies to prevent post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Suppression Trial II (AFIST II). *Circulation*. 2003; 108 Suppl 1:II200-6.
49. Akbarzadeh F, Kazemi-Arbat B, Golmohammadi A, Pourafkari L. Bialtrial pacing vs. intravenous amiodarone in prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Pak J Biol Sci*. 2009; 12(19):1325-9.
50. Lertsburapa K, White CM, Kluger J, Faheem O, Hammond J, Coleman CI. Preoperative statins for the prevention of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 135(2):405-11.
51. Reinhart K, Baker WL, Siv ML. Beyond the guidelines: new and novel agents for the prevention of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2011; 16(1):5-13.

Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Surgery: Possibilities of Prevention

Biljana Obrenović-Kirćanski^{1,2}, Bojana Orbović², Mile Vraneš^{1,3}, Biljana Parapid², Nataša Kovačević-Kostić⁴, Miloš Velinović^{1,3}, Stana Ristić³

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

²Cardiology Clinic, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Cardiac Surgery Clinic, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁴Anesthesiology and Reanimation Center, Cardiac Surgery Clinic, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Atrial fibrillation occurs as a frequent complication after cardiac interventions. It can be found in 5% of all surgical patients, and it is far more common in cardiac (10% - 65% of patients) than in non-cardiac procedures. In a number of patients it remains asymptomatic, but may be accompanied by very severe symptoms of hypotension, heart failure, syncope, systemic or pulmonary embolism, perioperative myocardial infarction, cerebrovascular insult and increased operative mortality. Patients whose postoperative course is complicated by atrial fibrillation require longer hospitalization. Possible predisposing factors of this arrhythmia are numerous and are associated with surgery, extensive coronary heart disease and revascularization, and preoperative diseases. According to the recommendations of

the European Society of Cardiology orally applied beta-blocker, amiodarone and sotalol can be used for prophylaxis of atrial fibrillation. Following the recommendations, treatment of postoperative atrial fibrillation should include beta-blockers, amiodarone, and in patients with heart failure and left ventricular dysfunction, digoxin. Due to the increased risk of stroke, an anticoagulant protection is necessary. Many studies have been conducted with results supporting the prophylactic use of amiodarone and beta-blockers, while the treatment with new agents such as magnesium, statins, omega-3 fatty acids and inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system is still being investigated.

Keywords: postoperative atrial fibrillation; myocardial revascularization; amiodarone

Примљен • Received: 13/06/2011

Прихваћен • Accepted: 30/06/2011

Клинички значај рестенозе унутрашње каротидне артерије након каротидне ендартеректомије

Ђорђе Радак, Слободан Танасковић, Срђан Бабић, Никола Алексић

Клиника за васкуларну хирургију, Институт за кардиоваскуларне болести „Дединје“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Каротидна ендартеректомија се показала као врло поуздана метода за лечење симптоматске и асимптоматске високостепене стенозе каротидних артерија. Рестеноза унутрашње каротидне артерије након ендартеректомије се описује као посебан ентитет који има велики клинички значај у каротидној хирургији јер носи повишен ризик од развоја исхемијских догађаја. Каротидна рестеноза је резултат неоинтималне хиперплазије у раном постоперационом периоду (током 36 месеци) или рекурентних атеросклеротских лезија у каснијем току. Док се лезије каротидне рестенозе узроковане неоинтималном хиперплазијом ултразвучно одређују као глатке лезије, атеросклеротске каротидне рестенозе имају готово исте ултразвучне и ангиографске одлике као и примарне атеросклеротске лезије. Неки аутори сматрају да код болесника с рестенозом унутрашње каротидне артерије постоји безначајан ризик од можданог удара или прогресије ка тоталној оклузији, те препоручују искључиво медикаментно лечење. С друге стране, многи хирурзи су заузели чвршћи став према лечењу асимптоматске каротидне рестенозе и индиковали операцију болесника с каротидном рестенозом већом од 80%. У раду су приказани етиологија, патогенеза, клинички значај и лечење каротидне рестенозе кроз преглед података доступне литературе. Бројне студије су описале повољне резултате поновне (енгл. *redo*) каротидне ендартеректомије и каротидне ангиопластике као модалитете лечења особа с каротидном рестенозом. Каротидна ангиопластика, као метода збрињавања примарних атеросклеротских лезија, и даље је праћена високом стопом каротидне рестенозе, те је њена улога у лечењу примарне каротидне симптоматске и асимптоматске стенозе још увек тема многих расправа и предмет великих клиничких светских студија које су у току.

Кључне речи: рестеноза; унутрашња каротидна артерија; каротидна ендартеректомија

ЕТИОЛОГИЈА И ПАТОГЕНЕЗА КАРОТИДНЕ РЕСТЕНОЗЕ

Каротидна ендартеректомија се показала као врло поуздана метода за лечење симптоматске и асимптоматске високостепене стенозе каротидних артерија [1-5]. Рестеноза унутрашње каротидне артерије (УКА) се описује као посебан ентитет након каротидне ендартеректомије, а све већи број ендартеректомија последњих година утиче и на повишену инциденцију каротидних рестеноза.

Каротидна рестеноза је резултат неоинтималне хиперплазије у раном постоперационом периоду (током 36 месеци) или рекурентних атеросклеротских лезија у каснијем току [6, 7, 8]. Неоинтимална хиперплазија је хиперпластична реакција ендотела артерије, која је последица интималне пролиферације глатких мишићних ћелија настале због реакције цитокина и повишеног стварања фактора раста, за разлику од касне рестенозе, која је резултат настанка нових атеросклеротских лезија [9].

Рестеноза УКА била је и тема истраживања разних студија заснованих на анализи генетског материјала и имунолошког стања болесника. Ругонфалви-Киш (*Rugonfalvi-Kiss*) и сарадници [10] су у својој студији

показали да је код хомозиготних носилаца типа А алела гена *MBL 2 (mannose-binding-lectin)* повишени ризик за развој ране рестенозе након каротидне ендартеректомије у поређењу с носиоцима дефектног (*B, C* или *D*) алела овог гена. С друге стране, Сеплаки (*Széplaki*) и сарадници [11] су закључили да је код болесника са значајном рестенозом УКА (већом од 50%) значајно повишена и концентрација *C3* комплемента. Тачан механизам развоја неоинтималне хиперплазије још није разјашњен.

Док се лезије каротидне рестенозе узроковане неоинтималном хиперплазијом ултразвучно одређују као глатке лезије, атеросклеротске каротидне рестенозе имају готово исте ултразвучне и ангиографске одлике као и примарне атеросклеротске лезије.

Клинички значај каротидне рестенозе и даље је предмет расправа. Неки аутори сматрају да код болесника с рестенозом УКА постоји безначајан ризик од можданог удара или прогресије ка тоталној оклузији, те препоручују искључиво медикаментно лечење [6, 12].

Инциденција симптоматске каротидне рестенозе је 0-8,2%, док се асимптоматска рестеноза бележи код 1,3-37% болесника код којих је урађена каротидна ендартеректо-

Correspondence to:

Slobodan TANASKOVIĆ
Klinika za vaskularnu hirurgiju
Institut za kardiovaskularne
bolest „Dedinje“
Heroja Milana Tepića 1
11000 Beograd
Srbija
drslobex@yahoo.com

мија [13]. У овом извештају [13] каротидна рестеноза је дефинисана као интралуминално сужење веће од 50% откривено ултразвуком. С обзиром на малу инциденцију исхемијских симптома, аутори препоручују пажљиво клиничко и ултразвучно праћење асимптоматских болесника, док је хируршка ревизија индикована само код болесника са симптомима обољења. Овакав став је последица веровања да лезије неоинтималне хиперплазије носе мали ризик од емболизације, а да поновно хируршко лечење доводи до повишеног ризика од периоперационих неуролошких догађаја и повреде кранијалних нерава.

С друге стране, многи хирурзи су заузели тврђи став према лечењу асимптоматске каротидне рестенозе и индиковали операцију болесника с каротидном рестенозом већом од 80%. О'Хара (O'Hara) и сарадници [14] су приказали задовољавајуће резултате своје студије од 206 поновних (*redo*) каротидних ендартеректомија од којих је 57% урађено код асимптоматских болесника с каротидном рестенозом већом од 80%. Мансур (Mansour) и сарадници [15] извештавају о резултатима хируршког лечења 82 болесника с каротидном рестенозом, од којих 33% није имало симптоме обољења, а каротидна стеноза је била високог степена (већа од 80%). Образложење за подвргавање операцији ових болесника била је чињеница да је тешко предвидети која ће лезија остати асимптоматска и неће изазвати исхемијске церебралне компликације.

ДИЈАГНОСТИКА КАРОТИДНЕ РЕСТЕНОЗЕ

Дуплекс ултрасонографија је стандардни дијагностички модалитет процене рекурентне стенозе каротидних артерија код болесника након каротидне ендартеректомије. Најпрецизнија процена каротидне рестенозе дата је у подацима ACAS (*Asymptomatic Carotid Artherosclerosis Study*) [16]. У овом извештају каротидна рестеноза је дефинисана као интралуминално сужење од преко 60% уочено доплер ултразвуком. У првих 3-18 месеци након операције инциденција каротидне рестенозе била је 7,6%, а специфичност 95%. Рани развој каротидне рестенозе последица је неоинтималне хиперплазије, док је инциденција касне, атеросклеротске, рестенозе (након 18-60 месеци) 1,9%. Иако је потврђена укупна стопа каротидне рестенозе (веће од 50%) била 6-14%, удружени неуролошки исхемијски догађаји се описују код 1-5% ових болесника [6, 12, 13].

Потврђена је повишена инциденција каротидне рестенозе код болесника код којих је урађено примарно затварање артерије (16,9%) у односу на болеснике код којих је реконструкција учињена тзв. *patch* ангиопластиком (4,5%) [16]. Ниједан фактор ризика (пушење, хиперхолестеролемија, старост болесника) није имао значајан ефекат на развој каротидне рестенозе. Ови подаци указују на неопходност редовних ултразвучних контролних прегледа након каротидне ендартеректомије, а нарочито у прве две године после операције.

ХИРУРШКО ЛЕЧЕЊЕ КАРОТИДНЕ РЕСТЕНОЗЕ

Стони (Stoney) и Стринг (String) [17] су први описали операцију каротидне рестенозе. У овој студији хируршки је лечено 29 особа с каротидном рестенозом и забележен је један смртни исход узрокован можданим ударом (3,4%).

Резултате хируршког лечења 116 болесника с каротидном рестенозом приказали су Барлет (Barlett) и сарадници [8]. Ризик од постоперационог можданог удара био је 16,3%, док је неуролошки морталитет био заступљен код 1,7% болесника.

Patch ангиопластику за реконструкцију код 59 од 62 болесника с каротидном рестенозом применили су Дас (Das) и сарадници [18], уз ризик од можданог удара и смртог исхода од 4,6%.

Иако у студији Гања (Gagne) и сарадника [19] нису описани постоперациони мождани удари или смртни исходи код 41 болесника који је хируршки лечен због каротидне рестенозе, касне неуролошке компликације и прогресије ка оклузији јавиле су се код 19,5% њих.

Бајпас (*bypass*) реконструкцију код 24% болесника и *patch* ангиопластику код 74%, од укупно 82 поновне каротидне ендартеректомије, користили су Мансур и сарадници [15, 20] са стопом постоперационог можданог удара од 4,8%.

Реконструкција венским графтом (велика сафенска вена) може бити елегантна опција хируршког лечења каротидне рестенозе, што су у својој студији показали Трајман (Treiman) и сарадници [21], са стопом периоперационог можданог удара од 3,5%.

Врло слична стопа периоперационог можданог удара (3,4%) и неуролошког морталитета од 1% забележена је у већ поменутој студији О'Харе и сарадника [14] код 206 пацијената с поновном ендартеректомијом због каротидне рестенозе.

Код 40 болесника хируршки лечених због каротидне рестенозе у студији Хила (Hill) и сарадника [22] периоперационих можданих удара и смртних исхода није било.

Дугорочна ефикасност поновне каротидне ендартеректомије није прецизно дефинисана с обзиром на мали број болесника и оскудно временско праћење. Рокман (Rockman) и сарадници [23] су пријавили стопу рекурентне стенозе од 19,5% код болесника код којих су урађене поновна ендартеректомија и *patch* ангиопластика. У каснијим резултатима истог извештаја код 72 болесника лечена комбинованим *patch* процедурама (венски или протетички) или интерпозицијом венског графта, рекурентна рестеноза је регистрована код 11% болесника.

Упркос одличним резултатима поновне (*redo*) ендартеректомије, општи је став да нова траума оперативног поља носи повишен ризик од повреде кранијалних нерава и локалних хируршких компликација. Такође, дистална пропагација рестенотичних лезија и изван места примарне ендартеректомије може значајно отежати хируршки захват.

ЕНДОВАСКУЛАРНИ ТРЕТМАН КАРОТИДНЕ РЕСТЕНОЗЕ

Улога ангиопластике у збрињавању каротидне рестенозе заснива се на неколико важних сазнања:

1. Лезија каротидне рестенозе је релативно глатка, неинтимална хиперпластична лезија, нарочито у прве две године након ендартеректомије;
2. Поновно хируршко лечење може бити отежано, а некада лезије и хируршки нерешиве;
3. Поновна (*redo*) ендартеректомија носи повишен ризик од повреде кранијалних нерава и локалних хируршких компликација;
4. Мање инвазивно решавање каротидне рестенозе довело је до повећаног интересовања за каротидну ангиопластику у многим светским центрима.

Стога је перкутана ангиопластика тренутно метода избора лечења симптоматских и асимптоматских болесника с каротидном рестенозом након ендартеректомије. Засновано на тренутном консензусу [21], рестеноза унутрашње каротидне артерије је једна од индикација за перкутану каротидну ангиопластику.

РЕСТЕНОЗА УНУТРАШЊЕ КАРОТИДНЕ АРТЕРИЈЕ НАКОН ЕНДАРТЕРЕКТОМИЈЕ И ПРИМАРНЕ КАРОТИДНЕ АНГИОПЛАСТИКЕ

Ендоваскуларни третман каротидних артерија се последњих година истиче као мање инвазивна алтернатива решавању симптоматске и асимптоматске каротидне стенозе у односу на ендартеректомију. Неколико студија испитивало је стопу постпроцедуралних неуролошких компликација и рестенозе након перкутане каротидне ангиопластике и каротидне ендартеректомије.

Студија *CaRESS (Carotid Revascularisation using Endarterectomy or Stenting Systems)* [25] испитивала је компаративне резултате 254 болесника лечених каротидном ендартеректомијом и 143 код којих је урађена каротидна ангиопластика. Није потврђена статистички значајна разлика у стопи постоперационог можданог удара, неуролошког морталитета или инфаркта миокарда, али се након четири године показало да каротидна ангиопластика има два пута већу инциденцију каротидне рестенозе у односу на ендартеректомију.

У студији *CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study)* [26] насумично је одабрано 413 болесника с високостепеном каротидном стенозом за каротидну ендартеректомију и каротидну ангиопластику. Стопа значајне каротидне рестенозе (>70%) била је већа после ангиопластике него након ендартеректомије, како после годину дана (10,5% према 2,5%; $p<0,001$), тако и након пет година (30,7%

према 10,5%; $p<0,0001$). Код болесника којима је уграђен и стент постојао је 57% мањи ризик од развоја рестенозе него код испитаника подвргнутих само балон-ангиопластици.

У студији *SPACE (Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery Versus Endarterectomy)* [27] насумично је одабрано 1.214 симптоматских болесника за каротидну ангиопластику и каротидну ендартеректомију. Значајна каротидна рестеноза (>70%) била је чешћа у групи испитаника који су лечени каротидном ангиопластиком (10,7%) у односу на болеснике подвргнуте ендартеректомији (4,6%).

У скорашњем прегледу 3.814 каротидних ангиопластика (20% због каротидне рестенозе) описана је значајна рестеноза код 4% болесника након две године [28], док недавни резултати студије *TARGET-CAS* [29] показују стопу значајне рестенозе од 1,5% код 807 болесника који су подвргнути перкутаној каротидној интервенцији.

Последња анализа 14.000 болесника лечених каротидном ангиопластиком указује на стопу рестенозе унутрашње каротидне артерије која се може поредити с резултатима након каротидне ендартеректомије [30]. Рестеноза настала после ендартеректомије сматра се индикацијом за каротидну ангиопластику, али носи четири пута већи ризик од развоја тзв. *in-stent* рестенозе у односу на перкутану интервенцију учињену код примарних атеросклеротских лезија.

ЗАКЉУЧАК И ПЕРСПЕКТИВЕ

Рестеноза унутрашње каротидне артерије има велики значај у каротидној хирургији, којој се придаје посебна пажња у свим водећим светским центрима. На нашем институту годишње се изведе више од 750 каротидних ендартеректомија, те се стога овој осетљивој хируршкој процедури и њеним могућим компликацијама придаје велики значај [31-34], с посебним освртом на рестенозу реконструисаног артеријског сегмента, у чијем настанку и развоју запаљење може играти важну улогу [35]. Правовремено постављање дијагнозе каротидне рестенозе, било ултразвучним или ангиографским модалитетима, има велики значај у превенцији будућих исхемијских церебралних догађаја. Каротидна ангиопластика је метода избора решавања каротидне рестенозе, али и поновна (*redo*) ендартеректомија даје одличне резултате с прихватљивом стопом периперационих компликација. Каротидна ангиопластика, као метода збрињавања примарних атеросклеротских лезија, још је праћена високом стопом каротидне рестенозе, те је њена улога у лечењу примарне каротидне симптоматске и асимптоматске стенозе и даље тема бројних расправа и предмет великих клиничких светских студија које су тренутно у току.

ЛИТЕРАТУРА

- Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 1991; 325:445-53.
- Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet.* 1998; 351:1379-87.
- Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 1998; 339:1415-25.
- Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA.* 1995; 273:1421-8.
- Hobson RW 2nd, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1993; 328:221-7.
- Lattimer CR, Burnand KG. Recurrent carotid stenosis after carotid endarterectomy. *Br J Surg.* 1997; 84:1206-19.
- Sterpetti AV, Schultz RD, Feldhaus RJ, Hunter WJ, Bailey RT Jr, Hacker K, et al. Natural history of recurrent carotid artery disease. *Surg Gynecol Obstet.* 1989; 168:217-23.
- Bartlett FF, Rapp JH, Goldstone J, Ehrenfeld WK, Stoney RJ. Recurrent carotid stenosis: operative strategy and late results. *J Vasc Surg.* 1987; 5:452-6.
- Trisal V, Paulson T, Hans SS, Mittal V. Carotid artery restenosis: an ongoing disease process. *Am Surg.* 2002; 68:275-80.
- Rugonfalvi-Kiss S, Dósa E, Madsen HO, Endresz V, Prohaszka Z, Laki J, et al. High rate of early restenosis after carotid eversion endarterectomy in homozygous carriers of the normal mannose-binding lectin genotype. *Stroke.* 2005; 36:944-8.
- Széplaki G, Varga L, Laki J, Dósa E, Madsen HO, Prohászka Z, et al. Elevated complement C3 is associated with early restenosis after eversion carotid endarterectomy. *Thromb Haemost.* 2006; 96:529-34.
- Healy DA, Zierler RE, Nicholls SC, Clowes AW, Primozich JF, Bergelin RO, et al. Long-term follow-up and clinical outcome of carotid restenosis. *J Vasc Surg.* 1989; 10:662-9.
- Beebe HG. Scientific evidence demonstrating the safety of carotid angioplasty and stenting: do we have enough to draw conclusions yet? *J Vasc Surg.* 1998; 27:788-90.
- O'Hara PJ, Hertzner NR, Karafa MT, Mascha EJ, Krajewski LP, Beven EG. Reoperation for recurrent carotid stenosis: early results and late outcome in 199 patients. *J Vasc Surg.* 2001; 34:5-12.
- Mansour MA, Kang SS, Baker WH, Watson WC, Littooy FN, Labropoulos N, et al. Carotid endarterectomy for recurrent stenosis. *J Vasc Surg.* 1997; 25:877-83.
- Moore WS, Kempczinski RF, Nelson JJ, Toole JF. Recurrent carotid stenosis: results of the asymptomatic carotid atherosclerosis study. *Stroke.* 1998; 29:2018-25.
- Stoney RJ, String ST. Recurrent carotid stenosis. *Surgery.* 1976; 80:705-10.
- Das MB, Hertzner NR, Ratliff NB, O'Hara PJ, Beven EG. Recurrent carotid stenosis. A five-year series of 65 reoperations. *Ann Surg.* 1985; 202:28-35.
- Gagne PJ, Riles TS, Imparato AM, Lamparello PJ, Giangola G, Landis RM. Redo endarterectomy for recurrent carotid artery stenosis. *Eur J Vasc Surg.* 1991; 5:135-40.
- Mansour MA, Webb KM, Kang SS, Morasch MD, Littooy FN, Labropoulos N, et al. Decreased recurrent carotid stenosis by routine patching and intraoperative scanning. *Am Surg.* 2001; 67:328-33.
- Treiman GS, Jenkins JM, Edwards WH Sr, Barlow W, Edwards WH Jr, Martin RS 3rd, et al. The evolving surgical management of recurrent carotid stenosis. *J Vasc Surg.* 1992; 16:354-63.
- Hill BB, Olcott Ct, Dalman RL, Harris EJ Jr, Zarins CK. Reoperation for carotid stenosis is as safe as primary carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 1999; 30:26-35.
- Rockman CB, Riles TS, Landis R, Lamparello PJ, Giangola G, Adelman MA, et al. Redo carotid surgery: an analysis of materials and configurations used in carotid reoperations and their influence on perioperative stroke and subsequent recurrent stenosis. *J Vasc Surg.* 1999; 29:72-81.
- Veith FJ, Amor M, Ohki T, Beebe HG, Bell PR, Bolia A, et al. Current status of carotid bifurcation angioplasty and stenting based on a consensus of opinion leaders. *J Vasc Surg.* 2001; 33(2 Suppl):S111-6.
- Zarins CK, White RA, Diethrich EB, Shackleton RJ, Siami FS; CaRESS Steering Committee and CaRESS Investigators. Carotid revascularization using endarterectomy or stenting systems (CaRESS): 4-year outcomes. *J Endovasc Ther.* 2009; 16:397-409.
- Bonati LH, Ederle J, McCabe DJ, Dobson J, Featherstone RL, Gaines PA, et al. Longterm risk of carotid restenosis in patients randomly assigned to endovascular treatment or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomized trial. *Lancet Neurol.* 2009; 8:908-17.
- Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7:893-902.
- Groschel K, Riecker A, Schulz JB, Ernmann U, Kastrop A. Systematic review of early recurrent stenosis after carotid angioplasty and stenting. *Stroke.* 2005; 36:367-73.
- Pieniazek P, Tekieli L, Musialek P, Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, Lesnaik-Sobelga A, et al. Longterm durability of carotid artery stenting: 7-year follow-up of 807 procedures in the TARGETCAS study. *Pol Heart J.* 2009; 67(Suppl V):201.
- Wholey MH, Wu WC. Current status in cervical carotid artery stent placement. *J Cardiovasc Surg.* 2009; 50:29-37.
- Radak Dj, Popović A, Radičević S, Nešković A, Bojić M. Immediate reoperation for perioperative stroke after 2250 endarterectomies: difference between intraoperative and early postoperative stroke. *J Vasc Surg.* 1999; 30(2):245-51.
- Radak Dj, Radević B, Sternić N, Vučurević G, Petrović B, Ilijevski N, et al. Single center experience on eversion versus standard carotid endarterectomy: a prospective non-randomised study. *Cardiovasc Surg.* 2000; 8(6):422-7.
- Radak Dj, Ilijevski N, Nenezic D, Popov P, Vučurević G, Gajin P, et al. Temporal trends in eversion carotid endarterectomy for carotid atherosclerosis: single-center experience with 5,034 patients. *Vascular.* 2007; 15(4):205-10.
- Radak Dj, Tanasković S, Ilijevski N, Davidović L, Kolar J, Radak S, et al. Eversion carotid endarterectomy versus best medical treatment in symptomatic patients with near total internal carotid occlusion: a prospective nonrandomized trial. *Ann Vasc Surg.* 2010; 24(2):185-9.
- Radak Dj, Tanasković S, Matić P, Aleksić N, Babić S, Popov P, et al. Inflamacija kao prediktor restenoze unutrašnje karotidne arterije nakon eversione endarterektomije. *Medicinska istraživanja.* 2010; 44:47-53.

Clinical Significance of Internal Carotid Artery Restenosis Following Carotid Endarterectomy

Djordje Radak, Slobodan Tanasković, Srdjan Babić, Nikola Aleksić

Clinic for Vascular Surgery, Institute for Cardiovascular Diseases "Dedinje", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Carotid endarterectomy has been established as the preferred treatment for symptomatic and asymptomatic high-grade carotid stenosis. Internal carotid artery restenosis is defined as a specific entity with a great clinical significance in carotid surgery due to accompanied increased future cerebral ischemic events risk. Carotid restenosis is the result of neointimal hyperplasia in the early postoperative period (within 36 months) or recurrent atherosclerotic lesions at a later date. While the restenotic lesions caused by neointimal hyperplasia are determined by ultrasound as smooth lesions, atherosclerotic carotid stenosis has almost the same ultrasound and angiographic characteristics as primary atherosclerotic lesions. Some authors believe that patients with internal carotid artery restenosis have insignificant risk of stroke or progression to total occlusion, and suggest conservative treatment only. On the other hand, many surgeons have more

aggressive attitude towards the treatment of asymptomatic carotid stenosis and indicate surgical treatment in asymptomatic patients with carotid restenosis above 80%. The aim of our paper was to present a review of literature available data concerning etiology, pathophysiology, clinical significance and treatment of carotid restenosis following endarterectomy. Numerous studies have reported satisfactory results of redo endarterectomy and carotid angioplasty as treatment options of carotid restenosis. Carotid angioplasty for primary atherosclerotic lesions treatment is accompanied by a high carotid restenosis rate and therefore its role in primary carotid symptomatic and asymptomatic stenosis treatment is still the issue of numerous debates and the subject of extensive ongoing clinical studies worldwide.

Keywords: restenosis; internal carotid artery; carotid endarterectomy

Примљен • Received: 31/01/2011

Прихваћен • Accepted: 01/06/2012

Чукљевито стопало

Зоран Вукашиновић^{1,2}, Надан Микић³

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

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

³Клиничко одељење за ортопедију с трауматологијом, Клиничко-болнички центар „Звездара“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Чукљеви (*Hallux valgus*) је сложено хронично прогресивно обољење стопала које се огледа, пре свега, у латералној девијацији палца и деформитету првог метатарзофалангеалног зглоба. На појаву овог обољења утичу многи етиолошки фактори, ендogene и екзогенe природе. Сложеност халукс валгус деформитета је у томе што са напредовањем болести долази до развоја бројних деформација предњег дела стопала. Дијагноза обољења се поставља клиничким прегледом и радиографијом стопала, при чему је пацијент у стојећем ставу. Лечење може бити конзервативно и хируршко. Конзервативно лечење се показало потпуно неуспешним када је реч о овом деформитету. Пре доношења одлуке о операцији чукљева мора се водити рачуна о главним тегобама које пацијент осећа, о његовим годинама, занимању, клиничком и радиографском налазу. Досад је у лечењу халукс валгус деформитета описано више од две стотине различитих хируршких захвата, што јасно говори о томе да не постоји једна метода која може да реши све клиничке варијетете овог деформитета. Због тога се данас при избору хируршког захвата препоручује коришћење хируршког алгорита.

Кључне речи: *Hallux valgus*; конзервативно лечење; хируршко лечење

УВОД

Постоје разни деформитети стопала, као што су равно стопало, уврнуто стопало, криво стопало [1-5]. Ипак, једно од честих обољења савременог човека и најчешћих проблема у ортопедији је чукљевито стопало. Чукљеви (*Hallux valgus*) су хронично, прогресивно обољење стопала које се огледа, пре свега, латералном девијацијом палца и деформитетом првог метатарзофалангеалног зглоба. Сложеност халукс валгус деформитета је у томе да са напредовањем обољења долази до постепеног стварања деформитета предњег дела стопала (Слика 1). Ова болест се чешће јавља код жена, а према подацима из литературе, инциденција је код њих четири пута већа него код мушкараца [6].

ЕТИОЛОГИЈА

Сматра се да су за појаву халукс валгус деформитета одговорне две групе етиолошких фактора: ендогени и екзогени. Према подацима из литературе, две трећине пацијената с овим обољењем има позитивну породичну анамнезу. Морфолошки изглед стопала, хипереластичитет зглобова у склопу одређених синдрома, равно стопало, спуштен предњи попречни свод стопала са слабошћу интерметатарзалних лигамената и реуматоидни артритис су најчешћи ендогени фактори за развој овог обољења. Од екзогених фактора на настанак овог обољења утичу врста обуће, повреде, а посебан фак-

тор представља ампутација другог прста у склопу трауматолошких или васкуларних обољења. Халукс валгус деформитет је обољење које се 17 пута чешће јавља код особа које носе обућу у односу на оне који углавном ходају боси [7-12].

ПАТОЛОШКА АНАТОМИЈА

Етиопатогенеза овог обољења није баш најјаснија, али се сматра да је прва промена која настаје у болести латерална девијација палца. Даљим развојем обољења долази до формирања комплексног деформитета, који у завршној фази даје следећу клиничко-радиолошку слику: метатарзалус примус варус, халукс валгус, артроза првог метатарзофалангеалног зглоба, стварање бунiona и бунionете, промене на малим прстима, са сублуксацијама и луксацијама метатарзофа-



Слика 1. Чукљевито стопало
Figure 1. Bunion deformity

Correspondence to:

Nadan MIKIĆ
Kulina Bana 16, 11000 Beograd
Srbija
nadanmikić@gmail.com

лангеалних зглобова, клавуси на дорзуму прстију и испод глава метатарзалних костију и трансферна метатарзалгија [7, 8].



Слика 2. Халукс валгус угао
Figure 2. Hallux valgus angle



Слика 3. Интерметатарзални угао
Figure 3. Intermetatarsal angle

ДИЈАГНОЗА

Савремени методолошки поступак у дијагностиковању чукљевитог стопала обухвата клинички преглед и радиографску дијагностику [13]. Клиничким прегледом утврђује се обим насталих промена: мери се обим покрета у метатарзофалангеалном и метатарзокунеиформном зглобу, одређује степен пронације палца, евидентира се постојање калозитета испод глава метатарзалних костију, као и налаз евентуалног равног стопала. Посебно је важна радиографија стопала, која се изводи с пацијентом у стојећем ставу, а којом се потврђује деформитет. Радиографски преглед укључује мерење халукс валгус угла, који је нормално мањи од 15 степени (Слика 2), интерметатарзални угао треба да је мањи од девет степени (Слика 3), интерфалангеални угао треба да је мањи од пет степени, а дистални метатарзални угао нормално износи мање од 15 степени [8, 14, 15]. Рендгенским снимком се утврђује могуће постојање артрозе првог метатарзофалангеалног зглоба, сублуксације и луксације у осталим метатарзофалангеалним зглобовима, као и позиција сезамоида [14, 15]. Латералним радиографским снимком могуће је потврдити постојање равног стопала.



Слика 4. Операција чукљевитог стопала
Figure 4. Bunion operation



Слика 5. Исти болесник, коначни изглед након операције чукља
Figure 5. The same patient, the final appearance after bunion operation

ЛЕЧЕЊЕ

Лечење чукљевитог стопала може бити конзервативно и хируршко [16-20]. Прва фаза конзервативног лечења овог обољења је савет пацијенту да избегава уску обућу с високом петом [21]. Лечење се наставља ношењем сепаратора између прстију и разних врста ортоза, ради кориговања деформитета [22]. Конзервативно лечење халукс валгус деформитета се показало потпуно неефикасним, те се у највећем броју случајева приступа хируршком лечењу.

Прву операцију чукљева извео је Жак-Луј Ревердан (*Jaques-Louis Reverdin*), швајцарски хирург који се усавршавао у Паризу и оснивач модерне швајцарске хирургије, 4. маја 1881. године [23]. Пре доношења коначне одлуке о операцији мора се водити рачуна превасходно о главним тегобама које пацијент осећа, његовим годинама, занимању, клиничком и радиографском налазу. Досад је у лечењу халукс валгус деформитета описано више од две стотине различитих хируршких захвата, што јасно говори о томе да не постоји једна метода којом се могу решити сви клинички варијетети овог деформитета. Због тога се данас при избору хируршког захвата препоручује коришћење хируршког алгорита [7, 8]. За почетне деформитете, код којих је халукс валгус угао мањи од 25 степени, а интерметатарзални угао мањи од 13 степени с конгруентним метатарзофалангеалним зглобом, примењују се дисталне остеотомije [24-30]. За деформитете истих углова халукс валгуса са неконгруентним метатарзофалангеалним зглобом дисталне коштане остеотомije се комбинују са дисталним мекоткивним захватима. За умерене деформитете, код којих је халукс валгус угао 25-40 степени, а интерметатарзални угао 13-20 степени, примењују се проксималне остеотомije у комбинацији с мекоткивним захватима [14, 31, 32]. За наглашене

деформитете, са углом халукс валгуса већим од 40 степени и интерметатарзалним углом већим од 20 степени, поред поменутих, користе се и процедуре укочења првог метатарзофалангеалног и метатарзокунеиформног зглоба (Слике 4 и 5) [33, 34]. Након хируршког лечења пацијент се подвргава физикалној терапији [35].

КОМПЛИКАЦИЈЕ

Инфекција меког ткива, тромбоза вена, аваскуларна некроза и псеудоартроза јесу могуће компликације хируршког лечења чукљевитог стопала [36-39].

ЗАКЉУЧАК

Халукс валгус деформитет стопала је прогресивно обољење чијем настанку доприносе разни ендогени и егзогени чиниоци. Дијагноза болести се поставља клиничким прегледом, а потврђује радиографијом стопала, с пацијентом у стојећем ставу. Лечење је искључиво хируршко. Метода за коју ће се хирург одлучити превасходно зависи од степена деформитета и од тога којом хируршком техником најбоље влада. Чињенице показују да крајњи резултати лечења овог обољења зависе пре свега од степена деформитета, те се пацијенту саветује хируршко лечење у раној фази болести, јер су тада и коначни резултати бољи.

НАПОМЕНА

Рад је настао у оквиру пројекта број ИИИИ 41004, који финансира Министарство просвете и науке Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vukašinić Z, Živković Z, Vučetić Č. Ravna stopala kod dece. Srp Arh Celok Lek. 2009; 137:320-2.
2. Kovačević B, Vukašinić Z, Đorić I. Le traitement chirurgical du pes adductus et du metatarsus varus. Rev Chir Orthop. 1993; 79(Suppl I):174.
3. Čobeljić G, Vukašinić Z, Apostolović M, Bajin Z. Izbor operativnog postupka za korekciju ekvinusa kod bolesnika sa cerebralnom paralizom. Acta Chir Iugosl. 2006; 53:21-6.
4. Vukašinić Z, Slavković N, Živković Z, Baščarević V. Urođeno krivo stopalo. Acta Chir Iugosl. 2010; 57(1):73-6.
5. Vukašinić Z. Dečja ortopedija. Beograd: IOHB „Banjica”; 1999. p.335-393.
6. Frank CJ. Hallux valgus. Foot Ankle. Sep 30, 2009.
7. Vukašinić Z. Specijalna ortopedija. Beograd: IOHB „Banjica”; 2004. p.359-476.
8. Butković I. Povrede i oboljenja stopala i skočnog zgloba. Beograd: Naučna KMD; 2009. p.41-50.
9. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Prevalence and associations of hallux valgus in a primary care population. Arthritis Rheum. 2008; 59(6):857-62.
10. Coughlin MJ, Jones CP. Hallux valgus: demographics, etiology and radiographic assesment. Foot Ankle. 2007; 28(7):759-77.
11. Mann RA, Coughlin MJ. Hallux valgus – etiology, anatomy, treatment and surgical considerations. Clin Orthop. 1981; (157):31-41.
12. Baba AN, Bhat JA, Paljor S, Mir NA, Majid S. Mitchell's osteotomy in the management of hallux valgus. An Indian perspective. Indian J Orthop. 2009; 43(1):76-81.
13. Jezussek D, Honle W, Schuh A. Clinical signs and diagnosis of hallux valgus. MMW Fortschr Med. 2006; 148(48):33-4, 36.
14. Shima H, Okuda R, Yasuda T, Jotoku T, Kitano N, Konoshita M. Radiographic measurements in patients with hallux valgus before and after proximal crescentic osteotomy. J Bone Joint Surg Am. 2009; 91:1369-76.
15. D'Arcangelo PR, Landorf KB, Munteanu SE, Zammit GV, Menz HB. Radiographic correlates of hallux valgus severity in older people. Foot Ankle. 2010; 3:20.
16. Coughlin MJ. Hallux valgus. J Bone Joint Surg Am. 1996; 78:932-66.
17. Jones DHA. Modern concepts in the treatment of hallux valgus. J Bone Joint Surg Br. 2006; 88B(2):276.
18. Robinson AHN, Limbers JP. Modern concepts in the treatment of hallux valgus. J Bone Joint Surg Br. 2005; 87-B:1038-45.
19. Young KW, Lee KT, Kwak JJ, Lee YK, Park YU. Mass-induced unilateral Hallux Valgus. Orthopedics. 2010; 33(12):927.
20. Vukašinić Z, Vučetić Č, Čobeljić G, Živković Z, Gavrankapetanović I, Patrasku JM, et al. Step by step surgical treatment of club foot deformity-probably the best treatment. J Bone Joint Surg Br. 2008(e letter 14 Jun 2008).
21. Cho NH, Kim S, Kwon DJ, Kim HA. The prevalence of hallux valgus and its association with foot pain and function in a rural Korean community. J Bone Joint Surg Br. 2009; 91B(4):494-8.

22. Torkki M, Malmivaara A, Seitsalo S, Hoikka V, Laippala P, Paavolainen P. Surgery vs orthosis vs watchful waiting for hallux valgus: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285:2474-80.
23. Mafart B. Hallux valgus in a historical French population: paleopathological study of 605 first metatarsal bones. *J Bone Spine*. 2007; 74(2):166-70.
24. Mitchell GP. Keller's arthroplasty for Hallux valgus. *Br Med J*. 1953; 1(4803):217-8.
25. Tan MY, Scow KH, Tay BK. The Mitchell distal metatarsal osteotomy for Hallux Valgus – the Singapore General Hospital experience. *Singapore Med J*. 1998; 39(12):547-50.
26. Zaher M, Dahabra I. Modified Mitchell's osteotomy for the treatment of hallux valgus. Experience at King Hussein Medical Center. *Orthop Surg*. 2003; 10(2):6-10.
27. Mann RA, Donatto KC. The Chevron osteotomy: a clinical and radiographic analysis. *Foot Ankle* 1997; 18:255-61.
28. Horne G, Tanzer T, Ford M. Chevron osteotomy for the treatment of hallux valgus. *Clin Orthop*. 1984; 183:32-6.
29. Jones S, Al Hussainy HA, Ali F, Betts RP, Flowers MJ. Scarf osteotomy for hallux valgus. *J Bone Joint Surg*. 2004; 86-B:830-6.
30. Malcolm A, Brahms MD. Hallux valgus – the Akin procedure. *Clin Orthop*. 1981; 157:47-9.
31. Mann RA, Rudicel S, Graves SC. Repair of hallux valgus with a distal soft-tissue procedure and proximal metatarsal osteotomy. A long-term follow-up. *J Bone Joint Surg*. 1992; 74(1):124-9.
32. Golden GN. Hallux Valgus. *Br Med J*. 1961; 1(5236):1361-5.
33. Coetzee JC, Scott GR, Kuskowski M, Saleh KJ. The Lapidus procedure as salvage after failed surgical treatment of Hallux valgus. *J Bone Joint Surg*. 2003; 85:60-5.
34. Čobeljić G, Poleksić Z, Vukašinić Z, Đorđević A, Aleksić A. Operativna korekcija deformiteta stopala kod cerebralne paralize postupkom triple artodeze. *Acta Orthop Iugosl*. 1996; 27:127-30.
35. Schuh R, Hofstaetter SG, Adams SB, Pichler F, Kristen KH, Trnka HJ. Rehabilitation after hallux valgus: importance of psychical therapy to restore weight bearing of the first ray during the stance phase. *Phys Ther*. 2009; 89(9):934-45.
36. Leutloff D, Mockel G, Perka C. Pseudarthrosis after distal metatarsal osteotomy in hallux valgus surgery. *Foot Ankle*. 2002; 8(2):137-40.
37. Vukašinić Z. Opšta ortopedija. Beograd: IOHB „Banjica”; 2002. p.47-61.
38. Belczyk R, Stapleton JJ, Grossman JP, Zgonis T. Complications and revisional hallux valgus surgery. *Clin Podiatr Med Surg*. 2009; 26(3):475-84.
39. Radl R, Kastner N, Aigner C, Portugaller H, Schreyer H, Windhager R. Venous thrombosis after Hallux valgus surgery. *J Bone Joint Surg*. 2003; 85:1204-8.

Bunion Foot

Zoran Vukašinić^{1,2}, Nadan Mikić³

¹Institute of Orthopedic Surgery “Banjica”, Belgrade, Serbia;

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

³Department of Orthopedics and Traumatology, Clinical Hospital Center “Zvezdara”, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Hallux valgus deformity is a complex chronic progressive disease primarily characterized by a lateral great toe deviation and deformity of the first metatarsophalangeal joint. Numerous etiological factors are related with the expression of this disease, and they are divided into two categories: endogenous and exogenous. Complexity of the hallux valgus deformity is reflected with the progression of the disease that gives rise to numerous forefoot deformities. The diagnosis is first of all affirmed by clinical examination and x-ray of the feet in a standing position. Treatment could be either operative or conservative. Conservative treatment has shown to be totally

unsuccessful. Before decision making on the type of operative treatment, the patient's complaints, age, profession, clinical and x-ray findings must be taken into consideration. Until now, over two hundred different operative procedures have been described, which clearly supports the observation that there is no single method which could resolve all clinical varieties of this deformity. Therefore, today, when making a choice on the surgical procedure of hallux valgus deformity, the utilization of surgical algorithm is recommended.

Keywords: hallux valgus deformity; conservative treatment; surgical treatment

Др Елизабета Рос – хероина и жртва Првог светског рата у Србији

Желимир Микић¹, Александар Лешић^{2,3}

¹Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Нови Сад, Србија;

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

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Почетком 1915. године, неколико месеци од отпочињања Првог светског рата, у Србији, која је тада већ умногоме била опустошена, пуна рањеника и без довољно лекара и медицинског особља, избила је велика епидемија пегавог тифуса, што је земљу довело у веома тешку ситуацију. Тада су из многих земаља, а највише из Велике Британије, у помоћ стигле бројне савезничке хуманитарне и медицинске мисије, као и добровољци, међу којима је највише било жена, који су Србији пружили огромну и драгоцену помоћ. Процењује се да је у то време у Србији боравило више од 600 странкиња, од којих су 22 ту изгубиле живот. Међу тим добровољцима у јануару 1915. стигла је и шкотска лекарка Елизабета Рос (*Elizabeth Ross*). Рођена је 1878. године у Лондону, а студије медицине завршила је 1901. у Глазгову. Неколико година радила је у Великој Британији, а затим од 1909. у Персији (данашњи Иран) до почетка тзв. Великог рата, када, сазнавши за невоље Србије, долази као добровољац у Прву резервну војну болницу у Крагујевцу, која је тада, због избијања велике епидемије пегавог тифуса, већ практично била претворена у заразну болницу. Иако свесна свих опасности, предано и пожртвовано је радила ту неколико недеља, када је и сама оболела од „пегавца“, те након тешких 13 дана преминула 14. фебруара 1915, на свој 37. рођендан. Сахрањена је у Крагујевцу, а од 1980. године, када је њен гроб, који је био заједнички са друге две Британке које су такође умрле од пегавог тифуса, био рестауриран, одржава се сваког 14. фебруара у подне комеморација њој у спомен, као и свим осталим храбрим и племенитим женама које су, помажући Србији, изгубиле живот те несрећне године.

Кључне речи: Србија 1915; др Елизабета Рос; епидемија пегавог тифуса; историја медицине

УВОД

Почетком 1915. године Србија се, након неколико тешких ратних месеци и великих би- така, нашла у веома тешкој ситуацији. Земља је већ била значајно опустошена, пуна рањеника, док је лекара и медицинског особља било веома мало; владали су глад и неимаштина, а што је било најстрашније, у то време избила је велика епидемија пегавог тифуса („пегавца“), која је однела огроман број жртава.

Војни санитет Краљевине Србије ушао је у Први светски рат исцрпљен Балканским ратовима, те није било времена да се обнови: „Он је стварно улазио у нови рат још слабији него што је изашао из прошлог рата... А имао је водити рат са далеко јачим непријатељем.” [1] Србија је 1914. године мобилисала 532.000 грађана. У Војном санитету налазила су се 534 лекара [1, 2]. За разлику од Балканских ратова, у овом рату мобилисана су и 203 студента медицине, међу којима је било девет студенткиња. Санитет је организован по пуковима и дивизијама, у пет сталних војних болница са седиштима у дивизијским областима (Ниш, Ваљево, Београд, Крагујевац и Зајечар), као и у 24 резервне војне болнице (у којима су управнице биле углавном жене) и у 58 привремених војних

болница. Улогу Главне војне болнице у Београду после његовог пада преузеле су болнице у Нишу, Крагујевцу и Скопљу. На челу санитета налазио се пуковник др Лазар Генчић. Највећи центар је био у Крагујевцу, где је било и седиште Врховне команде.

Током 1914. и 1915. године, осим губитака и рањавања у борбама, долази до епидемије тифуса (пегавог, трбушног, рекурент) која односи и војску и народ: умире 35.000 војника и 100.000–200.000 цивила [2, 3]. Када је епидемија узела маха, званично је затражена помоћ из савезничких земаља. У Србију тада долази 200 страних лекара и 500 школованих сестара; из Француске је дошло 100, а из Енглеске 30 лекара који су имали искуства у лечењу пегавца [3]. Србији у помоћ тада су похрлиле и бројне савезничке, невладине, хуманитарне организације и медицинске мисије, пре свега из Велике Британије, и то углавном са женским особљем, што је био феномен своје врсте, дотад непознат у историји медицине и историји опште. Међу њима посебно су се истицале тзв. Болнице шкотских жена, које је 1914. године основала шкотска лекарка Елси Инглис (*Elsie Inglis*) [4–10]. Поред добро организованих мисија са комплетним болницама, у Србију су тада самоиницијативно долазили и појединци добре воље да помогну колико

Correspondence to:

Aleksandar LEŠIĆ
Klinika za ortopedsku hirurgiju i
traumatologiju
Klinički centar Srbije
Višegradska 26, 11000 Beograd
Srbija
alelesic@gmail.com

могу. Иако нема поузданих података о томе колико је странкиња у то време дошло у помоћ Србији, процењује се да их је било између 600 и 1.000, од којих су 22 ту изгубиле и живот [11, 12]. Међу тим племенитим и храбрим женама стигла је и др Елизабета Рос.

Енглески лекари су најдуже остали у Крагујевцу, тражећи начина за борбу против ширења и за заустављање епидемије тифуса. При том је и велики број страних лекара и медицинског особља подлегао епидемији ове болести. Од епидемије је умрло и 90 наших лекара [2]. Међу првим жртвама епидемије које су преминуле у болницама у Крагујевцу била је др Елизабета Рос. На сахрани, пред изасланицима престолонаследника, владе, Врховне команде и Црвеног крста, доц. др Војислав Јовановић је рекао: „Она је као лекар дошла из Енглеске да спасава од смрти наше ратнике, па је и сама међу њима нашла смрт.” [2] Стога треба писати о тој лекарки и том времену.

ЖИВОТ И РАД ДР ЕЛИЗАБЕТЕ РОС ДО ДОЛАСКА У СРБИЈУ

Др Елизабета Рос (*Elizabeth Ness MacBean Ross*) рођена је 14. фебруара 1878. године у Лондону, у великој, имућној, грађанској породици. Њен отац Доналд Рос био је банкар и у то време управник Комерцијалне банке Шкотске у Лондону, а њена цела фамилија потиче из места Тејн (*Tain*), које се налази на источној обали северне Шкотске, где је Елизабета и провела већи део живота [13, 14, 15]. Након завршене средње школе 1896. године одлази у Глазгов, где је започела студије медицине на Колеџу краљице Маргарете (*The Queen Margaret College*). Овај колеџ је у то доба била једина високошколска установа за образовање жена у Глазгову, а основана је 1868. Медицински факултет за жене почео је да ради од 1890, а две године касније припојио се Универзитету у Глазгову. У то доба жене су ретко и са доста тешкоћа могле уопште студирати, а поготово медицину. Млада Елизабета започела је студије тек две године након што је прва жена у Великој Британији уопште, др Марион Џилкрист (*Marion Gilchrist*), завршила студије медицине и постала дипломирани лекар [5, 6]. Елизабета је била добар и вредан студент, а завршила је студије 1901. године (Слика 1).

Према сећању њене сестричине, ћерке њене сестре Јелене (*Helen*), гђе Едит Рос (*Edith Ross*), цела њихова породица била је веома напредна за то доба. Елизабетини родитељи су били савремених схватања и веровали да жене треба да имају иста права за образовање као и мушкарци, тако да су, поред њеног брата Џејмса (*James*), и три Елизабетине сестре стекле факултетско универзитетско образовање, а једна од њих, Џејн (*Jane*), такође је постала лекар [16].

Након завршетка студија др Елизабета Рос је радила неко време у месту Тејн, а затим годину и по дана у Ист Хему (*East Ham*), предграђу североисточног Лондона, те на отоку Колонсеј (*Colonsay*), у архипелагу Унутрашњих Хибрида (*Inner Hebrides*) на западној обали



Слика 1. Др Елизабета Рос након завршених студија медицине 1901. године [13]

Figure 1. Dr. Elizabeth Ross after finishing medicine in 1901 [13]

Шкотске [13, 14, 15]. У то време Велику Британију захватио је „нови дух” или „нови реализам”, како се тада говорило и писало [17]. Било је то доба ослобађања жена од мушке доминације, када се снажно развио и чувени женски покрет тзв. суфражеткиња (енгл. *suffragette*), које су се енергично бориле за права жена уопште, а нарочито за право гласа и потпуну равноправност с мушкарцима, што је међу британске жене унео немир и необичну борбеност [2, 3, 15]. Понесена духом новог доба и преовлађујућег схватања да је мисионарски рад у иностранству једино и право поље рада за жене лекаре, а слободоумна и храбра, каква је била, те жељна нових сазнања, др Елизабета Рос се 1909. године запутила у Персију (данас Иран), где је добила место помоћника једног персијског лекара [5, 6, 16, 18]. Припремајући се за пут, учила је тропску медицину и касније, приликом краћег боравака у Шкотској 1914, постала члан Краљевског друштва за тропску медицину (*Fellow of the Royal Society of Tropical Medicine*) [13]. У Ирану је радила у местима Исфахан (*Isfahan*), у централно-западном делу, те у месту Шираз (*Shiraz*), у централно-југозападном делу Ирана, а посебно су интересантни њен боравак и рад у земљи племена Бахтијари (*Bakhtiari*), полуцивилизованог, номадског народа који је настањивао планински предео између Исфахана и Хурамахада (*Khuramahad*) у централно-источном делу Ирана [13, 14, 18, 19]. Током боравака и рада међу овим



Слика 2. Др Елизабета Рос у морнарској униформи 1910. године [14]
Figure 2. Dr. Elisabeth Ross in marine uniform in 1910 [14]

народом написала је и књигу под називом „Лекарка у земљи Бахтијарија”, која говори о историји и обичајима тог народа [14, 19, 20]. У 1910, након краћег боравка на опоравку у Шкотској, прихватила је место бродског лекара на путовању бродом „Глазговска линија” (*Glasgow Line*) за Индију и Јапан (Слика 2). Међутим, након поновног позива из Персије привлачност те земље је превладала и др Рос се вратила тамо, где је остала на раду до избијања Првог светског рата у августу 1914. године [13, 14, 15].

У СРБИЈИ 1915. ГОДИНЕ

Почетком Првог светског рата др Елизабета Рос је, сазнавши за тешку ситуацију у којој се налазила Србија, те за велику потребу за лекарима и медицинским особљем, била веома дирнута и одлучна да помогне. Одмах је под покровитељством владе Русије похрлила као добровољац у помоћ зараћеној Србији, где је сти-

гла почетком јануара 1915, и прихватила место лекара у Првој резервној војној болници у Крагујевцу [13, 14].

У то време у Србији је већ почела епидемија пегавог тифуса, која је ускоро попримила застрашујуће размере. Уз пегавца појавио се и повратни тифус (тзв. рекурент), те трбушни тифус, тако да се могло говорити о епидемији три тифуса. О тој ситуацији у Србији писао је потпуковник др Владимир Станојевић (1886–1978), у то доба управник Моравске сталне војне болнице у Нишу, а касније професор Медицинског факултета у Београду: „Стање болница је било не само незадовољавајуће, већ језовито... Број болесника је далеко премашио број постеља, те су болесници, и они најтежи, што бунцају, што иду испод себе и што се боре са душом, сви одреда, измешани на састављеним постељама, испод постеља, по поду, па чак и у ходницима. Послуге нема, јер су и болничари и болничарке или већ помрли или и они леже међу оболелима. Улогу болничара су добили заробљеници, који не знају језик болесника и који се као авети, као тек придигли болесници, и сами једва држе на ногама. Лекара нема такође, јер они највише оболевају од заразе и процентуално највише умиру. Од укупног броја свију лекара у Србији, од њих 534, умире 132, а оболева безмало свих 534. У болницама је пометња на свима местима и свима пословима... У пријемно одељење, међутим, пристижу нове и нове гомиле тешко болесних, већ умрлих и полумртвих. Њих довозе примитивно на таљигама или волујским колима, натрпане и збијене у колима као сардине, без сламе и без сваке простирке. Вуку их и превлаче на колима у болницу кроз варош по цео дан, по страшној калдрми.” [1, 5, 6] Прва резервна болница у Крагујевцу са 200 постеља била је тада претворена заправо у заразну болницу, коју је водио мајор др Димитрије Антић (1874–1955), касније професор Медицинског факултета у Београду, који се тек био и сам опоравио од прележаног тифуса. Др Антић је веома упечатљиво описао своја искуства из те болнице: „Са своје страхоте, слика стања болнице у времену када ју бејаш примио, остаће ми заувек у памети урезана: по нечистим собама, ходницима и степеницама лежаху на голом патосу тешки болесници – војници у војничком оделу, нечисти, пуни вашију, збијени један уз другог, да им човек не може прићи. Јаук, запомагање, уздисање, последњи ропец – допираху из даљине до ушију! Дакле, морадох примити болницу са неколико стотина тешких болесника, а без кревета, без постељних ствари, без рубља, без дезинфекционих средстава, без лекова, без лекарских инструмената, па и без бризгалица за давање камфорских и др. инјекција, без довољног броја лекара и болничара, без прибора за кување и раздавање хране! При том, сваким даном придолажаху транспорти нових болесника... Са наглим приливом болесника од пегавца и услед наглог умирања услед њега, у времену без потребних и довољних средстава за дезинфекцију, почели су брзо падати од пегавца и сви који су у болници радили... Разуме се, на првом месту су падали лекари... Сви лекари, медицинари, болничари и сестре, који су радили у мојој бол-

ници у времену док иста није била ослобођена ваши-ју, инфицирали су се било рекурентом, било пегавим тифусом, било напре једним а наскоро потом и другим... Једно време, баш у највећем жеку епидемије, падали су сви лекари без разлике, и ја бегах једини на преко хиљаду тешких болесника... Највећи број пегавца примљен једног дана износио је 120, у просеку се кретало између 10 и 50 дневно. Кретање умрлих хармонирало је са кретањем линије примљених болесника: 19 умрлих за један дан била је највећа цифра, иначе она се кретала између 5-10-15 дневно... У жеку епидемије пегавца виђала се сваког дана језовита слика: у обичним отвореним колима гомила мртваца један преко другог, непокривени, спровођени су кроз варош од места где су умрли на гробље.” [5, 6, 21]

У тако тешкој ситуацији у ту болницу у Крагујевцу стигла је и др Елизабета Рос, за коју је др Антић записао: „Дужност ми је, а и место је овде, да споменем са особитим пијететом име једне странкиње, колегинице из Шкотске, мис Елизабет Рос, која, као добровољац, баш у најтежим моментима, беше притрчала мојој болници у помоћ. Она је, без икаквог страха за свој живот, дан и ноћ, неуморно лечила болесне војнике од пегавца.” [5, 6, 21]

Иако свесна свих опасности, др Рос се одмах по доласку у Крагујевац потпуно предала послу међу тим тешким болесницима. „Она је била изузетно интелигентна и веома, веома храбра. Знала је да нема много шанси за преживљавање јер је тифус био веома распрострањен и они у то време нису знали шта је био узрок болести”, написала је њена рођака Едит Рос [16]. Почетком јануара 1915. у Крагујевац је стигла и прва јединица тзв. Болница шкотских жена (*Scottish Women's Hospital*), а особље ове болнице се одмах упознало и спријатељило са др Елизабетом Рос. Међу њима је била и др Кетрин Макфејл (*Katherine MacPhail*), која је написала: „Др Рос је радила у српској инфективној болници и често сам је тамо посећивала. Болница је била у неописиво лошем стању, али је она радила с таквом неустрашивошћу и преданошћу послу, да је била за пример свима. Једно вече заједно смо обишли одељења на којима су све собе и ходници били препуни болесника који су лежали често по двојица у постели или по тројица у две постеље, и сви су били у тешком стању. Видели смо и две девојке, Српкиње, које су радиле у болници и саме добиле тифус. Лежале су заједно у једној загушљивој собици, једна је била делирантна, а о њима су бринули аустријски заробљеници. Онда ми је др Рос испричала да је тог дана открила у једној собици једну жену која је ту некако доспела, иако је то била војна болница. Имала је тифус, а са собом је довела девојчицу од пет-шест година, јер није имала где да је остави. Једна друга жена са тифусом такође је некако доспела у болницу и била смештена у исту собу, па је мала девојчица, која је живела у истој соби, бринула о њима и помагала им колико је могла.” [5, 6] Једна од сестара Болнице шкотских жена које су дошле у посету упитала ју је: „Др Рос, ја не могу да схватим како можете поднети да овде радите у та-

ко тешким условима”, а она је једноставно одговорила: „Па, неко мора и то да ради.” [16] Жене су јој се дивиле и веома је поштовале, како због њене стручности у познавању заразних болести, тако и због изванредне храбрости и племенитости.

Радећи даноноћно, преморена и изнурена, др Елизабета Рос је првих дана фебруара 1915. и сама оболела од тешког облика тифуса. Како у њеној болници није било сестара, у помоћ је притекло особље Болнице шкотских жена. Лекарску бригу о њој водила је др Френсис Вејкфилд (*Frances Wakefield*), за негу су се добровољно јавиле сестре Луиза Џордан (*Louisa Jordan*) и Агнес Минишул (*Agnes Minishull*), те гђица Меџ Нил-Фрејзер (*Madge Neill-Fraser*), здравствени радник и возач санитетског аутомобила [5, 6, 22, 23]. И поред предане бриге и неге, др Рос је, на општу жалост, након тринаест дана подлегла тешкој болести и умрла 14. фебруара 1915, на свој 37. рођендан [5, 6, 16, 22, 23]. Нешто касније од тифуса се разболела и др Вејкфилд, али је преживела, док су сестре Џордан и Минишул и гђица Нил-Фрејзер у току следећих недеља такође оболеле од тифуса и умрле. „Били су то најцрњи дани за све нас и наша јединица више никада није била иста”, написала је касније др Кетрин Макфејл [5, 6, 22, 23].

Др Елизабета Рос је, уз све војне почасте, сахрањена у фебруару 1915. на гробљу у Крагујевцу. Уз др Рос сахрањене су и друге две Британке, гђа Мејбел Диермер (*Mabel Dearmer*) и Лорна Ферис (*Lorna Ferris*), чланице болнице Српског потпорног фонда (*The Serbian Relief Fund*), такође жртве пегавог тифуса (Слика 3).

Током Првог светског рата у Србији су 22 жене из Велике Британије изгубиле живот од ове опаке болести [11, 16]. Почетком 1980. године споменици на гробљу Бубањ су рестаурирани и отада су градске власти Крагујевца почеле да одржају редовне комеморације на гробљу сваког 14. фебруара у подне. Ова традиција се одржава до данашњих дана, а једна улица у Крагујевцу је названа именом др Елизабете Рос [16, 24, 25]. Такође, библиотека Медицинског факултета у Крагујевцу носи име др Рос. „Срби ју напросто обожава-



Слика 3. Споменици на гробљу у Крагујевцу, где су сахрањене др Елизабета Рос, гђа Мејбел Диермер и сестра Лорна Ферис, жртве пегавог тифуса

Figure 3. Graves of Dr. Elizabeth Ross, Mabel Dearmer and Lorna Ferris, victims of typhus, in Kragujevac semetary

ју због њене изванредне храбрости”, изјавила је Луиз Милер (*Louise Miller*), публициста из Шкотске. „Када је др Рос прихватила посао у тифусној болници у Крагујевцу, она је то урадила са пуним сазнањем да постоји огромна опасност и велика вероватноћа да ће и сама оболети и можда умрети за неколико седмица, тако да је њена одлука да прихвати тај посао била веома храбра. Она се заправо жртвовала за њих”, рекла је Луиз Милер, која је и сама у неколико наврата присуствовала годишњој комеморацији у Крагујевцу [16, 25].

Потребно је поменути да се тај „нови дух” ослобађања жена од традиционалних спутавања права, дух самосвојности, борбености и невероватне храбрости, самопожртвовања и херојства, који се појавио крајем 19. и почетком 20. века у Великој Британији, осећао у то доба и у Србији.

На позив српског Црвеног крста тада долазе и жене, међу којима и Хана Харди (*Hana Hardy*), која долази са Болницом шкотских жена у Србију 4. јануара 1915. године, помаже у оснивању и постаје председница Националне лиге српских жена [26]. И она се бори против пегавог тифуса (ова лига оснива и бесплатне кухиње за сиромашне, „Дом милосрђа” у Крагујевцу). Она је била само још једна храбра жена у том времену коју је српска влада одликовала Орденом Светог Саве.

У време Балканских ратова, а поготово током Првог светског рата, нису само жене из Енглеске и Шкотске биле у санитету у Србији. Најпознатији је пример славне сликарке Надежде Петровић (1873–1915), која је отишла у рат као добровољна болничарка, а потом такође оболела и умрла од тифуса у Ваљеву исте године када и др Елизабета Рос у Крагујевцу [27, 28]. Било је још веома много жена у Србији које су добровољно обављале болничке послове у сталним и резервним болницама, међу којима су најпознатије биле чланице Женског друштва из Београда, чланице Кола српских сестара, Друштва Кнегиња Љубица и др. [29, 30, 31]. Јер, жена лекара пре Првог светског рата у Србији било је мало: из Београда четири су умрле, а 17 је преживело, и 11 ван Београда [29]. Поред лекарки, истичале су се и болничарке, од којих је 11 Међународни Црвени крст одликовао медаљом „Флоренс Најтингел” за пожртвовање и развој сестринске службе [30].

У време Балканских ратова и Првог светског рата, када су се српски лекари одазвали дужностима у војном санитету, управу болница и других здравствених установа преузеле су те српске лекарке, које су врло често биле и једини лекари не само у болници, већ и у целом граду. Међу њима је била и др Славка Михајловић, касније Клисић (1888–1972), која је остала добровољно, као једини лекар (поред лица која нису били поданици Краљевине Србије) уз управника душев-

не болнице др Душана Стојимировића и инвалида, да се стара о болесницима у окупираном Београду. Она је догађаје рата, бомбардовање, епидемију тифуса у Општој државној болници у Београду тих ратних година, као и сарадњу са др Едвардом Рајаном (*Edward Ryan*), који је као представник америчког Црвеног крста [5, 6] узео ову болницу под заштиту, описала у свом дневнику који је касније објављен [32]. Дакле, не само мушкарци, већ и жене, лекарке и болничарке, од којих многе нису преживеле, имале су великог значаја у лечењу рањеног и оболелог становништва током Првог светског рата, што се не сме никада заборавити.

ЗАКЉУЧАК

Ратна 1915. година била је несумњиво један од најтежих и најтрагичнијих периода у историји Србије. Било је то доба нечувеног страдања, када је српски народ поднео неизмерно велике напоре и жртве, али било је то заиста и херојско доба. Из тог периода остаје упамћен један необичан и дотад у историји незабележен феномен, а то је да су, у тој великој невољи епских размера, у помоћ Србији стигле и бројне савезничке хуманитарне организације и медицинске мисије, а поред њих и бројни добровољци. Међу пристиглим лекарима, медицинским и другим особљем, који су у то време у зараћеној земљи захваћеној страшном епидемијом тифуса веома много недостајали, највише је било жена, превасходно из Велике Британије, које су радећи неуморно пружиле огромну помоћ српском народу. Њихова улога се у тим претешким временима никако и никада не сме заборавити, нарочито зато што су многе у тој племенитој мисији и саме изгубиле живот. Нажалост, сећања на то време и учеснике тих догађаја изгледа да су прилично избледела, те да прашина заборава на сва та збивања полако пада, али без сваке сумње, то страшно доба и учесници у тим догађајима морају се сачувати од заборава.

Др Елизабета Рос, која је самопрегорно и неуморно радећи међу оболелима од тифуса у Крагујевцу 1915. умрла од ове опаке болести у 37. години, свакако је једна од тих незаборавних хероина, којој дугујемо неизмерну и вечиту захвалност и чија храброст, племитост и пожртвовање током те трагичне ратне године треба да остану упамћени за сва времена.

НАПОМЕНА

Рад је урађен у оквиру пројеката бр. 175095 и 45005 Министарства просвете и науке Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stanojević V. Pegavi tifus u srpskoj vojsci 1914-1915. In: Stanojević V, editor: Istorija Srpskog vojnog saniteta. Naše ratno sanitetsko iskustvo. Beograd: Stanojević V; 1925. p.329-335.
2. Nedok A, Popović B. Srpski Vojni sanitet 1914-1915. godine. Beograd: Ministarstvo odbrane republike Srbije, Uprava za vojnozdavstvo, Akademija medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva; 2010.
3. Popović B, Kovačević J, Vulić D, Pavlović B, Dikić B. i dr. Vojni Sanitet u Srpskom narodu. Beograd: Rad; 1998.
4. McLaren ES, editor. A History of the Scottish Women's Hospitals. London: Holder and Stoughton; 1919.
5. Mikić Ž. Uvek vaša – život i delo dr Ketrin Makfejl. Novi Sad: Matica srpska; 1998.
6. Mikić Dj Ž. Ever Yours Sincerely – The Life and Work of Dr. Katherine S. Macphial. Cambridge: Perfect Publishers Ltd; 2007.
7. Mikić Ž. „Srpska majka iz Škotske” – Dr Elsie Inglis (1864-1917). Med Pregl. 2008; 61(7-8):419-25.
8. Mikić Ž. Bolnice škotskih žena. 90. godišnjica njihovog delovanja u Srbiji. Med Pregl. 2005; 58(11-12):597-608.
9. Vuković Ž. Savezničke medicinske misije u Srbiji 1915. Beograd: Plato; 2004.
10. Vuković Ž. Da ne zaboravimo: savezničke medicinske misije u Srbiji 1915. Beograd: „Filip Višnjić”; 2009.
11. Dragičević B. Žene zvane hrabrost. Dokumentarni film. Beograd: EAI produkcija; 2008. Available from: <http://www.eai.org.rs/en/Integracija/Arhiva/Story/230/Women+of+True+Grit/html>.
12. Popović-Filipović S. Za hrabrost i humanost. Bolnice škotskih žena u Srbiji i sa Srbima za vreme Prvog svetkog rata 1914-1918. godine. Beograd: Signature; 2008.
13. University of Glasgow – Biography of Elizabeth Ness MacBean Ross. Available from: <http://www.universitystory.gla.ac.uk/ww1-biography/?id=2845>.
14. Tain Through Time – Dr Elizabeth Macbean Ross. Available from: http://www.tainmuseum.org.uk/dr_elizabeth_ross_g.asp?page=151.
15. Obituary. Brit Med J. 1915; March 13; 1(2828):491.
16. Miller L. An Interview to „Scotsman”: Dr. Elizabeth Ross – the Scottish saint of Serbia. Available from: <http://www.scotsman.com/news/dr-elizabeth-ross-the-scottish-saint-of-serbia-1-789188>.
17. Ralph GM. Jennie. The Life of Lady Randolph Churchill, The Dramatic Years 1895-1921. Volume II. New York: The New American Library Inc; 1972.
18. Mawer C. Three British Ladies in Bakhtiariand. Available from: <http://www.carolinemawer.co.uk/blog/?cat=6>.
19. Bakhtiari people. Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Bakhtiari_people.
20. Ross ENM. A Lady Doctor in Bakhtiari Land. London: Leonard Parsons; 1921.
21. Antić D. Pegavi tifus u Kragujevačkoj prvoj rezervnoj vojnoj bolnici 1914-15. In: Stanojević V, editor. Istorija Srpskog vojnog saniteta. Naše ratno sanitetsko iskustvo. Beograd: Stanojević V; 1925. p.314-328.
22. Krippner M. The Quality of Mercy, Women at War, Serbia 1915-1918. Newton Abbot: David & Charles; 1980.
23. Kripner M. Žene u ratu, Srbija 1915-1918. Beograd: Narodna knjiga; 1986.
24. Kad su Britanke umirale za nas. Available from: <http://blog.b92.net/text/14292/Kad-su-Britanke-umirale-zbog-nas>.
25. Miller L. An Interview to „Press and Journal”: Ceremony in Serbia to honour forgotten north heroine of war. Available from: <http://www.pressjournal.co.uk/Article.aspx/1040432?UserKey=>.
26. Popović-Filipović S. Nosilac ordena Svetog save, Hana Džesi Henkin Hardi, u medicinskoj i dobrotvornoj misiji u Srbiji. Available from: <http://www.rastko.rs/rastko/delo/13976>.
27. Nadežda Petrović. Available from: http://sh.wikipedia.org/wiki/Nade%C5%BEda_Petrovi%C4%87.
28. Nadežda Petrović, biografija. Available from: http://www.arte.rs/rs/umetnici/nadezda_petrovic-36/biografija.
29. Gavrilović SV. Žene lekari u ratovima 1876-1945. na tlu Jugoslavije. Beograd: Naučno društvo za istoriju zdravstvene kulture Jugoslavije; 1976.
30. Mandić V. Heroine sa svetskim odličjem, kazivanje o jugoslovenskim dobitnicama Medalje „Florens Najtingel”. 3rd ed. Niš: Društvo Crvenog krsta Srbije i Crne Gore, Udruženje medicinskih sestara-tehničara KCS „Sestrinstvo”; 2004.
31. Subotić V. Srpski lekari i srpske dobrovoljne bolničarke u ratovima s Turcima i Bugarima 1912. i 1913. Beograd: Štamparija „Sveti Sava”; 1919.
32. Mihajlović S. Oblaci nad gradom, 1914-1918. Beograd: Klisić-Djordjević Lj., Grafički inženjering TMF; 2008 (reprint izdanja iz 1955).

Dr. Elizabeth Ross: Heroine and Victim of the World War I in Serbia

Želimir Mikić¹, Aleksandar Lešić^{2,3}¹Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia;²School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;³Orthopedics and Traumatology Clinic, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

At the beginning of 1915, several months after the World War I started, Serbia was in an extremely difficult situation. The country was war-ravaged, full of sick and wounded soldiers, there was a desperate shortage of doctors, nurses and other medical personnel, and the epidemic of typhus fever exploded and violently attacked the entire country. At that time, however, a number of both foreign allied medical missions and individual volunteers, from various countries, mostly from Great Britain, came to Serbia to help. Among them mostly were women, and they were of enormous support to Serbia in that grave situation. It is estimated that there were more than 600 foreign women volunteers in Serbia at that time and that 22 of them died there. Dr. Elizabeth Ross was one of those brave volunteers who came to Serbia early in 1915. That noble Scottish lady doctor was born in 1878 and finished her medical studies at the University of Glasgow in 1901. After graduation she worked in

various places in Great Britain until 1909, when she went to Persia (Iran), where she worked until the beginning of the so called Great War. When she heard of the urgent need in Serbia she left Persia as soon as she could and volunteered to serve in Serbia. She came to Kragujevac at the beginning of January 1915, where she worked at the First Military Reserve Hospital, which at that time was actually a typhus hospital. Working there intensively and devotedly for several weeks under shocking conditions she contracted typhus herself and died there on her 37th birthday on February 14th, 1915. She was buried in Kragujevac, next to two British ladies who also died in Serbia of typhus. Her grave was restored in 1980 when the town of Kragujevac started holding commemorations at the graveside every February 14th at noon to honor her and all other brave and noble women who lost their lives helping Serbia at that unfortunate time.

Keywords: Serbia 1915; Dr. Elizabeth Ross; typhus epidemic; history of medicine

О језику, роде, да ти појем...

Зачетници наше научне медицине били су свесни сталне потребе да се за сваки стручни појам нађе одговарајући превод на српски језик. Да нису поступали тако прилежно, данас би разговор два лекара „на српском” могао да разуме само слушалац који влада немачким. Лако је могуће да би, рецимо, рак био кребс (немачки: *Krebs*), а црвуљак – анханг (*Anhang*). У савесном трагању за најподеснијим преводом дешавала се и понека грешка, па је, на пример, слузница означена као слузокожа због немачког *die Schleimhaut*, мада Немци нису имали у виду слузаву кожу, већ се њихова именица *die Haut*, осим коже, односи и на шири појам покрова. Но, то су изузеци.

После Владана Ђорђевића и његових савременика, бригу о чистоти језика мање-више успешно су наставили њихови следбеници. Најугледнији међу њима (Коста Тодоровић, Милован Миловановић, Александар Костић и др.) с много смисла и духа створили су и у својим уџбеницима оставили потомству комплетну терминологију из својих области на матерњем језику. Како се двадесети век ближио крају, постајало је све теже одупирати се незадрживом притиску англо-српског. Истакнуту улогу чувара националног језичког блага деценијама је имао „Српски архив за целокупно лекарство”, мада му се временом смањивао удео у укупној медицинској публицистици, те следствено и утицај на стручну јавност.

Искуство из свих области знања, па и биомедицине, показује да трома реакција на појаву новог страног израза води његовом неизбежном одомаћењу, ма како неприкладно звучао. Док су се, рецимо, наши лекари својевремено погађали да ли тада нови појам *скрининг* треба превести као прочешљавање, решетање или друкчије, било је већ касно за промену. Слично је и са *промоцијом* здравља, мада у овом случају и неправедно потиснуто унапређење понекад успева да се пробije из „илегале”.

Зато је данас врло важно да рогобатна *фармаковиџиланса* што пре постане фармаколошка будност, а скоро подједнако бесмислени *сенџинел(а)* надзор – предострожни надзор. Наравно, енглеску реч *sentinel*

(са значењем стражар, стражарити, заставица, маркер) ваља преводити према контексту, па *сенџинел* здравствени догађај мора да буде сигнални здравствени догађај. Исто важи за *субјунити(не)* вакцине, које вапе да постану подјединичне, и за *сџили* вакцине, које би у овом контексту много пригодније звучале када би се назвале расцепљеним вакцинама.

Превише је таквих накарадних, буквалних превода с енглеског, који се обично своде само на фонетску транскрипцију оригиналног израза, уз евентуални додатак суфикса. Иза њих стоји духовна лењост њихових „проналазача”, али и читаве струке, која прихвата такве незграпности.

Неретко је, међутим, у питању и синдром Стеријине Феме, тј. тежња за лажном ученошћу. Посебно је отужно када лекар наступа као „просветитељ” пред камерама или микрофоном, а говор му врви од инсуфицијенција, егзацербација и сличних израза. Он саветује да се вода само *конзумира*, ако треба и по пет-шест пута у истом обраћању слушаоцима, не допуштајући могућност да се бар понекад једноставно попије, и налаже да се лек на оболело место једино *апликује*, а никако наноси, маже или примењује на сличан, ваљда „прост” начин. Циљеви његовог истраживања се по правилу *реализују*, а мало када остварују или достижу, док промене болесниковог стања он ретко уочава, открива или запажа, већ их *дејектирује*. То чини *имплементирањем* (никако применом) свог знања, зарад болесниковог *денефиџа* (чак је и корист на путу да буде презрена).

Посебан проблем представља одбацивање успешно преведених и већ општеприхваћених појмова. Типичан пример је реч „контрола” (енглески: *control*), која се у нашој превентивној медицини увек преводила као сузбијање, па је чувена америчка мрежа установа означавања као Центри за сузбијање и спречавање болести (*Centers for Disease Control and Prevention*). Ваљда у тежњи да се, макар вербално, приближе том узору, наше здравствене власти су у установама за јавно (народно) здравље образовале центре за *контиролу* и превенцију болести, с одељењима за *контиролу* и превенцију заразних, као

и незаразних болести. Сходно прописима, у тим установама постоје и „лица задужена за *контролу* забране пушења”. Док им је основни посао да *контролишу* болести сузбијајући их, њихова додатна обавеза је да забрану пушења *контролишу* на супротан начин, тј. не сузбијањем забране, већ њеним спровођењем. У првом случају контрола означава борбу против нечега (болести), а у другом – за нешто (за забрану).

Механичко повођење за том речи, уз жељу да се буде оригиналан, довело је и до покушаја одбацивања устаљене синтагме „анамнестичка студија” у корист конструкције „студија случајева и *контрола*” (према енглеском *case-control study*). Ако се оставе по страни други разлози против те новотарије (вишедеценијска традиција, предност описивања студије једним придевом уместо именицама у генитиву, верност приказу суштине студије јер се узима анамнеза, неприкладност називања необолелих испитаника *контролама*, као и болесника случајевима итд.), поставља се питање како уведеним новогovorом означити анамнестичко-кохортне студије а да цео тај прегломазни склоп не звучи комично?

Поврх свега, реч је о реткој ситуацији када је српски језик у предности над енглеским: „сузбијање” је прецизније и одређеније од његовог енглеског пандана *control*, а у том језику и не постоји посебна реч за анамнезу (енглески: *case history*). Некритично обухватање различитих појмова једним изразом (све чешћа контрола служи као „џокер”) осиромашује језик, па не-

миновно води свођењу мисли на реченичне карикатуре попут: „Треба ми једна *контрола* за *контролисање* конфаундинга у студији случајева и *контрола* о *контроли* забране пушења међу запосленима у центрима за *контролу* и превенцију болести.”

Пример контроле је типичан, јер је ту реч наметнуо законодавац, па ће бити потребно много напора да се врати потиснуто сузбијање или, зависно од контекста, одговарајући други израз. Много је лакше било изборити се са скоро истовременим покушајима наметања оних термина иза којих није стала власт. Тако је, срећом, „пристрасност” потисла једно време фаворизовани „бајас”, „придруженост” накардно звучећи „конфаундинг”, а „унакрсни однос” – још рогобатнији „одс рејшио”. Чак и данас некимa отменије од огледа звуче „трајали” (енглески: *trials*), с дугосилазним акцентом на другом слогу, како би „ачење” деловало још карикатурније, али здрав подсмех на који, макар понекад, наилазе те Феме чини да почињу да се осећају све мање „микофо”.

При изостанку институционализоване и ефикасне језичке политике, извргавање порузи недовољно писмених појединаца може бити успешан начин одбране матерњег језика.

Зоран Радовановић
Академија медицинских наука,
Српско лекарско друштво, Београд
zoran17@eunet.rs; zradovanovic2@gmail.com

Уредништво „Српског архива за целокупно лекарство” је на састанку одржаном 7. јуна 2012. године разматрало садашње стање и проблеме у вези с коришћењем медицинске терминологије. Закључено је да се Председништву Српског лекарског друштва предложи оснивање међусекцијског одбора који би се стално бавио овим питањима.

Проф. др Павле Миленковић,
главни и одговорни уредник

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

Општа упутства. Текст рада куцати у програму за обраду текста *Word*, латиницом (*Serbian Latin* кодни распоред), са двоструким проредом, искључиво фонтом *Times New Roman* и величином слова 12 тачака (12 pt). Све маргине подесити на 25 mm, величину странице на формат A4, а текст куцати с левим поравнањем и увлачењем сваког пасуса за 10 mm, без дељења речи (хифенације). Не користити табулаторе и узастопне празне карактере (спејсове) ради поравнања текста, већ алатке за контролу поравнања на лењиру и *Toolbars*. После сваког знака интерпункције ставити само један празан карактер. Ако се у тексту користе специјални знаци (симболи), користити фонт *Symbol*. Подаци о коришћеној литератури у тексту означавају се арапским бројевима у угластим заградама – нпр. [1, 2], и то оним редоследом којим се појављују у тексту. Странице нумерисати редом у оквиру доње маргине, почев од насловне стране.

Користити кратке и јасне реченице. Превод појмова из стране литературе треба да буде у духу српског језика. Све стране речи или синтагме за које постоји одговарајуће име у нашем језику заменити тим називом. За називе лекова користити искључиво генеричка имена. Уређаји (апарати) се означавају фабричким називима, а име и место произвођача треба навести у облику заградама. Уколико се у тексту користе ознаке које су спој слова и бројева, прецизно написати број који се јавља као експонент или као индекс (нпр. ^{99}Tc , II-6 , O_2 , B_{12} , CD8).

Уколико је рад део магистарске тезе, односно докторске дисертације, или је урађен у оквиру научног пројекта, то треба посебно назначити у напомени на крају текста. Такође, уколико је рад претходно саопштен на неком стручном састанку, навести званичан назив скупа, место и време одржавања.

Рукопис рада доставити одштампан једнострано на белој хартији формата A4 у три примерка. С обзиром на то да се рад куца латиницом, а чланак у часопису штампа ћирилицом, важно је да се у једном примерку рукописа који се предаје за штампу црвеном оловком подвуку речи (фразе, називи, скраћенице итд.) које ће остати у латиници (нпр. јединице мера, називи лекова, хемијске формуле, скраћенице које потичу од страних израза и слично).

Клиничка истраживања. Клиничка истраживања се дефинишу као истраживања која се односе на испитанике обухваћене једном здравственом интервенцијом или више њих, ради испитивања утицаја на здравствени исход. Регистарски број истраживања треба да се наведе у последњем реду Кратког садржаја.

Етичка сагласност. Рукописи о хуманим медицинским истраживањима или историјама болести пацијената треба да садрже изјаву у виду писаног пристанка испитиваних особа у складу с Хелсиншким декларацијом, одобрење локалног етичког одбора да се истраживање може извести и да је оно у складу с правним стандардима. Експериментална истраживања на хуманом материјалу и испитивања вршена на животињама треба да садрже изјаву етичког одбора институције и треба да су у сагласности с локалним правним стандардима.

Изјава о сукобу интереса. Уз рукопис се прилаже изјава свих аутора којом се изјашњавају о сваком могућем интересу или изјава да немају сукоб интереса. За додатне информације о различитим врстама сукоба интереса видети на интернет страници Светског удружења уредника медицинских часописа (*World Association of Medical Editors – WAME*; www.wame.org) под „Политика изјаве о сукобу интереса”.

Ауторство. Све особе које су наведене као аутори рада треба да се квалификују за ауторство. Сваки аутор треба да је учествовао довољно у раду на рукопису како би могао да преузме одговорност за целокупан текст и резултате изнесене у раду. Ауторство се заснива само на: битном доприносу концепцији рада, добијању резултата или анализи и тумачењу резултата; планирању рукописа или његовој критичкој ревизији од знатног интелектуалног значаја; у завршном дотеривању верзије рукописа који се припрема за штампање (http://www.icmje.org/ethical_1author.html).

Аутори треба да приложе опис доприноса у рукопису за сваког коаутора појединачно. Финансирање, сакупљање података или генерално надгледање истраживачке групе сами по себи не могу оправдати ауторство. Сви други који су допринели изради рада, а који нису аутори рукописа, требало би да буду наведени у захвалници с описом њиховог рада, наравно, уз писани пристанак.

Насловна страна. На посебној, првој страници рукописа треба навести следеће: наслов рада без скраћеница; пуна имена и презимена аутора (без титула) индексирана бројевима; званичан назив установа у којима аутори раде, место и државу (редоследом који одговара индексираним бројевима аутора); на дну странице навести име и презиме, адресу за контакт, број телефона, факса и *e-mail* адресу аутора задуженог за кореспонденцију.

Кратак садржај. Уз оригинални рад, саопштење, преглед литературе, приказ болесника, рад из историје медицине, рад за рубрику „Језик медицине” и рад за праксу, на посебној страници треба приложити кратак садржај рада обима 100-250 речи. За оригинале радове кратак садржај треба да има следећу структуру: Увод, Циљ рада, Методе рада, Резултати, Закључак; сваки од наведених сегмената писати као посебан пасус који почиње болдованом речи. Навести најважније резултате (нумеричке вредности) статистичке анализе и ниво значајности. За приказе болесника кратак садржај треба да има следеће: Увод, Приказ болесника, Закључак; сегменте такође писати као посебан пасус који почиње болдованом речи. За остале типове радова кратак садржај нема посебну структуру.

Кључне речи. У Кључним речима не треба да се понављају речи из наслова, а треба да буду релевантне или описне. Испод кратког садржаја навести кључне речи (од три до шест). У избору кључних речи користити *Medical Subject Headings – MeSH* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

Превод на енглески језик. На посебној страници приложити наслов рада на енглеском језику, пуна имена и презимена аутора (без титула) индексирана бројевима, званичан назив установа на енглеском језику, место и државу. На следећој посебној страници приложити сажетак на енглеском језику (*Summary*) са кључним речима (*Keywords*), и то за радове у којима је обавезан кратак садржај на српском језику, који треба да има 100-250 речи. За оригиналне радове (*Original articles*) сажетак на енглеском треба да има следећу структуру: *Introduction, Objective, Methods, Results, Conclusion*; сваки од наведених сегмената писати као посебан пасус који почиње болдованом речи. За приказе болесника (*Case reports*) сажетак на енглеском треба да садржи следеће: *Introduction, Case outline, Conclusion*; сегменте такође писати као посебан пасус који почиње болдованом речи. Превести називе табела, графикана, слика, схема, целокупни српски текст у њима и легенду.

Треба се придржавати језичког стандарда *American 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 с рецензијом. Коаутори, уколико их има, морају да наведу бар један аутоцитат радова такође публикованих у часописима с 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. Избегавајте 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 најбитнија фактора за индексирање приликом класификације научних часописа. Правилним навођењем литературе Српски архив би добио на квалитету и боље би се котирао на листи светских научних часописа.

Пропратно писмо. Уз рукопис обавезно приложити писмо које су потписали сви аутори, а које треба да садржи: изјаву да рад претходно није публикован и да није истовремено поднет за објављивање у неком другом часопису, те изјаву да су рукопис прочитали и одобрили сви аутори који испуњавају мерила ауторства. Такође је потребно доставити копије свих дозвола за: репродуковање претходно објављеног материјала, употребу илустрација и објављивање информација о познатим људима или именовање људи који су допринели 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 излажења свезака.

Адреса:

Српско лекарско друштво
Уредништво часописа „Српски архив за целокупно лекарство”
ул. Џорџа Вашингтона 19
11000 Београд, Србија

E-mail: srp-arhiv@bvcom.net

Интернет-адреса: www.srp-arh.rs

General instructions. The text of the manuscript should be typed in *Word* format, Roman alphabet (*Serbian Latin*), with double spacing, using exclusively the *Times New Roman* font, and font size 12 pt. The text should be prepared with margins set to 25 mm and onto A4 paper size, aligned left and the initial lines of all paragraphs indented 10 mm, without hyphenation. Tabs and successive blank spaces are not to be used for text alignment; instead, ruler alignment control tool and toolbars are suggested. Only one space follows after any punctuation mark. If special signs (symbols) are used in the text, use the *Symbol* font. References cited in the text are numbered with Arabic numerals in the parenthesis (for example: [1, 2]), in order of appearance in the text. Pages are numbered consecutively within the bottom margin, beginning from the title page.

Write short and clear sentences. The terms taken from foreign literature should be translated into comprehensible English. All foreign words or syntagms that have a corresponding term in English should be replaced by that term. Generic names should be exclusively used for the names of drugs. Devices (apparatuses, instruments) are termed by trade names, while their name and place of production should be indicated in the brackets. If a letter-number combination is used, the number should be precisely designated in superscript or subscript (i.e., ^{99}Tc , IL-6, O_2 , B_{12} , CD8).

If the paper is a part of the master's or doctoral thesis, or a research project, that should be designated in a separate note at the end of the text. Also, if the article was previously presented at any scientific meeting, write the name, venue and time of the meeting.

The manuscript should be printed on one side of the white A4 sheet of paper, and submitted in three (3) copies.

Clinical trials. Clinical trial is defined as any research related to human subjects involving one or more health related interventions in order to evaluate the effects on health outcomes. The trial registration number should be included as the last line of the abstract.

Ethical approval. Manuscripts with human medical research, or patients case histories should contain a statement that the subjects written consent was obtained, according to the Declaration of Helsinki, the study has been approved by local ethics committee and conforms to the legal standards. Experimental studies with human material and animal studies should contain statement of the institutional ethics committee and meet local legal standards.

Conflict of interest statement. A disclosure statement from all authors declaring any potential interest or stating that the authors have no conflict of interest. For additional information on different types conflict of interest, see World Association of Medical Editors (WAME, www.wame.org) policy statement on conflict of interest.

Authorship. All individuals listed as authors should be qualified for authorship. Every author should have participated sufficiently in writing the article in order to take responsibility for the whole article and results presented in the text. Authorship is based only on: crucial contribution to the article conception, obtaining of results or analysis and interpretation of results; design of manuscript or its critical review of significant intellectual value; final revision of the manuscript being prepared for publication (http://www.icmje.org/ethical_1author.html).

The authors shall enclose the description of contribution to the manuscript of any co-author individually. Funding, collection of data or general supervision of the research group alone cannot justify authorship. All other individuals having contributed to the preparation of the article shall be mentioned in the *Acknowledgment* section, with description of their activities, and their written consent.

Title page. The separate, cover sheet, of the manuscript should include the following: title of the article without any abbreviations; each author's full names and family names (no titles), indexed by numbers; name and institutional address of the author(s), in order corresponding to the indexed numbers of the authors; name and family name, corresponding address, phone and fax number, and e-mail address of one of the authors should be typed at the bottom of the page.

Summary. Along with the original article, communication, review article, case report, article on history of medicine, article for "Language of medicine" and article for practitioners, the abstract not exceeding 100-250 words should be typed on a separate sheet of paper. In the original article, the summary shall have the following structure: Introduction, Objective, Methods,

Results and Conclusion. Each segment shall be typed in a separate paragraph using boldface. The most significant results (numerical values), statistical analysis and level of significance are to be included. In case reports, the summary shall consist of the following: Introduction, Case outline and Conclusion. Each segment shall be typed in a separate paragraph using boldface. In other types of articles, the summary has no special outline.

Keywords. The keywords need not repeat words in the title and should be relevant or descriptive. Keywords shall be typed below the abstract (3 to 6 words). *Medical Subject Headings – MeSH* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>) are to be used for selection of the keywords.

Structure of the article. All section headings should be in capital letters using boldface. Original articles shall have the following section headings: Introduction, Objective, Methods, Results, Discussion, Conclusion and References. The review article includes: Introduction, corresponding section headings, Conclusion, and References. The author of a review article should cite at least five auto-citations (references of which he was the author or co-author of the paper) of papers published in peer-reviewed journals. Co-authors, if any, should cite at least one auto-citation of papers also published in peer-reviewed journals. The case report should consist of: Introduction, Case outline, Discussion and References. No names of patients, initials or numbers of medical records, particularly in illustrations, should be mentioned. Case Reports should not have more than seven authors.

Abbreviations. To be used only if appropriate, for very long names of chemical compounds, or as well-known abbreviations (standard abbreviations such as DNA, AIDS, HIV, ATP etc.). Full meaning of each abbreviation should be indicated when it is first mentioned in the text unless it is a standard unit of measure. No abbreviations are allowed in the title. Abbreviations in the abstract should be avoided, but if they have to be used, each of them should be explained when first mentioned in the text.

Units of measure. Length, height, weight and volume should be expressed in metric units (metre – *m*, kilogram – *kg*, litre – *l*) or subunits. Temperature should be in Celsius degrees ($^{\circ}\text{C}$), quantity of substance in moles (*mol*), and blood pressure in millimetres of mercury column (*mm Hg*). All results of haematological, clinical and biochemical measurements should be expressed in the metric system according to the International System of Units (SI units).

Length of the manuscript. The entire text of the manuscript – title page, summary, the whole text, list of references, all enclosures including captions and legends (tables, photos, graphs, schemes, sketches) – must have maximum 5,000 words for original articles, communications, review articles and articles on history of medicine, and 3,000 words for case reports, articles for practitioners, educational articles and articles for "Language of medicine"; for any other section maximum is 1,500 words.

To check the required number of words in your manuscript, you may use the menu *Tools – Word Count*, or *File – Properties – Statistics*.

Tables. Each table, with its legend, should be self-explanatory. The title should be typed above the table and any explanatory information under the table. Tables should be numbered in Arabic numerals in order of citation in the text. Use *Word* format, the menu *Table – Insert – Table*, inserting the adequate number of rows and columns. By the right click of the mouse, use the options *Merge Cells* and *Split Cells*. Use *Times New Roman*, font size 12 pt, with single spacing and no indent to draw the tables. Abbreviations used in tables should be explained in the legend below the respective table. Each table should be printed on a separate sheet of paper and submitted in one copy for each copy of the manuscript (i.e., three copies of tables for each manuscript submitted).

Photographs. Photographs are numbered in Arabic numerals in order of citation in the text. Each photograph is submitted in three copies or three sets in separate envelopes. Only original photographs (black and white or colour), on smooth (shiny, and not matt) paper are acceptable, in $9 \times 13 \text{ cm}$ or $10 \times 15 \text{ cm}$ in size, if possible. Each photograph should be labelled on the back. The label should contain the ordinal number of the photo and an arrow designating the top of the photograph. Take care not to damage the photographs in any way. Photographs taken by digital camera should be written on CD and printed on paper, as well, and submitted as such, taking care of the quality (sharpness) and size of digital recording. Resolution of

300 *dpi*, photograph format of 10×15 *cm* and format of the picture *.JPG* or *.TIF* are advisable. If authors are not able to provide original photographs, then the photos should be scanned as *Grayscale* with resolution of 300 *dpi*, in original size and written on CD.

Photographs may be printed and published in colour, but the expenses shall be covered by the author.

Graphs. Graphs should be plotted in *Excel* in order to see the respective values distributed in the cells. The same graphs should be linked to *Word* document, numbered in Arabic numerals by order of citation in the text. Abbreviations used in graphs should be explained in the legend below the respective graph. Each graph should be printed on a separate sheet of paper and submitted in one copy for each copy of the manuscript (i.e., three copies of tables for each manuscript submitted).

Schemes (sketches). Schemes should be drawn in *Corel Draw* or *Adobe Illustrator* (programmes for drawing vectors, curves, etc.). The text in the schemes is to be typed in *Times New Roman*, font size 10 *pt*. Each scheme should be printed on a separate sheet of paper and submitted in one copy for each copy of the manuscript (i.e., three copies of schemes for each manuscript submitted). The abbreviations used in the scheme should be explained in the legend below it.

Acknowledgment. List all those individuals having contributed to preparation of the article but having not met the criteria of authorship, such as individuals providing technical assistance, assistance in writing the paper or running the department securing general support. Financial and all other support in the form of sponsorship, grants, donations of equipment and medications, etc., should be mentioned, too.

References. The reference list is the responsibility of the authors. Cited articles should be readily accessible to the journals readership. References should be numbered in Arabic numerals in order of citation in the text. The overall number of references should not exceed 30, except in literature reviews, where maximum 50 is acceptable. The number of citations of original articles must be at least 50% of the total number of references, and the number of citations of books, chapters and literature reviews less than 20%. The majority of the cited articles should not be older than five years. Abstracts should be avoided as references, and those older than two years should not be included in citations. The references of articles accepted for publication should be designated as "*in press*" with the enclosed proof of approval for publication.

The references are cited according to the Vancouver style (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*), rules and formats established by the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org>), used by the U.S. National Library of Medicine and scientific publications data bases. Examples of citing publications (journal

articles, books and other monographs, electronic, unpublished and other published material) could be found on the web site http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. In citation of references the defined standards should be strictly followed because it is the essential factor of indexing for classification of scientific journals. Proper citation of references would render *Serbian Archives of Medicine* a journal of higher quality and rating in the list of world scientific journals.

Cover letter. The cover letter should be enclosed with the manuscript, which is signed by all authors and includes the following: statement that the paper has never been published and concurrently submitted for publication to any other journal; and statement that the manuscript has been read and approved by all authors who have met the criteria of authorship. In addition, the authors shall submit the following copies of all permits for: reproduction of formerly published material, use of illustrations and publication of information on known people or disclosure of the names of people having contributed to the work.

Membership fee and subscription rates. Foreign authors are under no obligation to be members of the Serbian Medical Society or to be subscribed to the *Serbian Archives of Medicine* in order to have their article published in the journal. However, if it is their wish to do so, all the relevant information may be obtained at the email address of the Editorial Board: srparhiv@bvcom.net.

Submission of papers. Papers and all enclosures may be sent by registered mail (in three printed copies and on CD, with the version identical to that on paper), by email (srparhiv@bvcom.net) or electronically via the Serbian Archives site (www.srp-arh.rs).

Note. The papers not complying with these instructions shall not be reviewed and shall be returned to the authors for revision. Observing the instructions for preparation of papers in *Serbian Archives of Medicine* will shorten the time of the entire process of publication and will have a positive effect on the quality and timely release of the journal.

For further information, please contact us at the following address:

Address:

Srpsko lekarsko društvo
Uredništvo časopisa "Srpski arhiv za celokupno lekarstvo"
ul. Džordža Vašingtona 19
11000 Beograd
Serbia

E-mail: srparhiv@bvcom.net

Web site: www.srp-arh.rs

ОПШТА УПУТСТВА

- ☐ *Word*
- ☐ *latinica*
- ☐ *Times New Roman*
- ☐ 12 *pt*
- ☐ све маргине 2,5 cm
- ☐ страница A4
- ☐ лево поравнање
- ☐ увлачење пасуса 10 *mm*
- ☐ литература у тексту у заградама [...]

ПРВА СТРАНИЦА

- ☐ Наслов рада без скраћеница
- ☐ Пуна имена и презимена аутора
- ☐ Званичан назив установа, место, држава
- ☐ Контакт-адреса, телефон, e-mail

ПОСЕБНА СТРАНИЦА

Кратак садржај (100-250 речи)

Оригиналан рад:

- ☐ Увод
- ☐ Циљ рада
- ☐ Методе рада
- ☐ Резултати
- ☐ Закључак
- ☐ Кључне речи (3-6)

Приказ болесника:

- ☐ Увод
- ☐ Приказ болесника
- ☐ Закључак
- ☐ Кључне речи (3-6)

Остали типови радова:

- ☐ нема сегмената

ТЕКСТ РАДА

Оригиналан рад (до 5.000 речи):

- ☐ Увод
- ☐ Циљ рада
- ☐ Методе рада
- ☐ Резултати
- ☐ Дискусија
- ☐ Закључак
- ☐ (Захвалница)
- ☐ Литература (Ванкуверски стил)

Приказ болесника (до 3.000 речи):

- ☐ Увод
- ☐ Приказ болесника
- ☐ Дискусија
- ☐ (Захвалница)
- ☐ Литература (Ванкуверски стил)

Преглед литературе, саопштење,

рад из историје медицине,

рад за „Језик медицине” (до 5.000 речи):

- ☐ Увод
- ☐ Одговарајући поднаслови
- ☐ Закључак
- ☐ (Захвалница)
- ☐ Литература (Ванкуверски стил, пет аутоцитата првог аутора, један аутоцитат коаутора)

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 of the first author, one auto-citation of co-authors)

ENCLOSURES

- ☐ Tables (Word)
- ☐ Graphs (Excel, link to Word)
- ☐ Figures (original, scanned)
- ☐ Schemes (CorelDraw or Adobe Illustrator)

OTHER

- ☐ SI units

SUBMISSION OF PAPERS

- ☐ registered mail (three identical printed copies and CD); email; via Serbian Archives site
- ☐ Statement signed by all authors
- ☐ Description of authors' contribution to work
- ☐ Cover letter

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

61(497.1)861

СРПСКИ архив за целокупно лекарство =
Serbian Archives of Medicine / главни и
одговорни уредник Павле Миленковић. - Год. 1,
бр. 1 (1874)- . - Београд (Цорца
Вашингтона 19) : Српско лекарско друштво,
1872- (Београд : Службени гласник). - 29 cm

Доступно и на :

<http://www.srp-arh.rs>. - Двомесечно

ISSN 0370-8179 = Српски архив за целокупно лекарство

COBISS.SR-ID 3378434

