

СРПСКИ АРХИВ

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

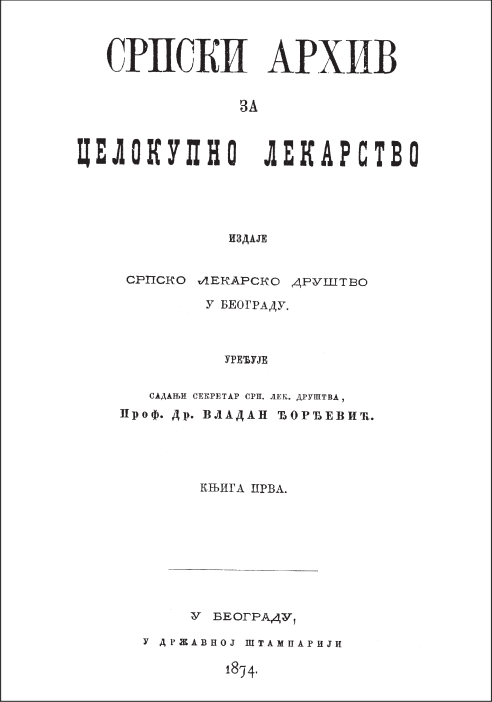


ГОДИШТЕ 140.
СЕПТЕМБАР-ОКТОБАР 2012.
СВЕСКА 9-10

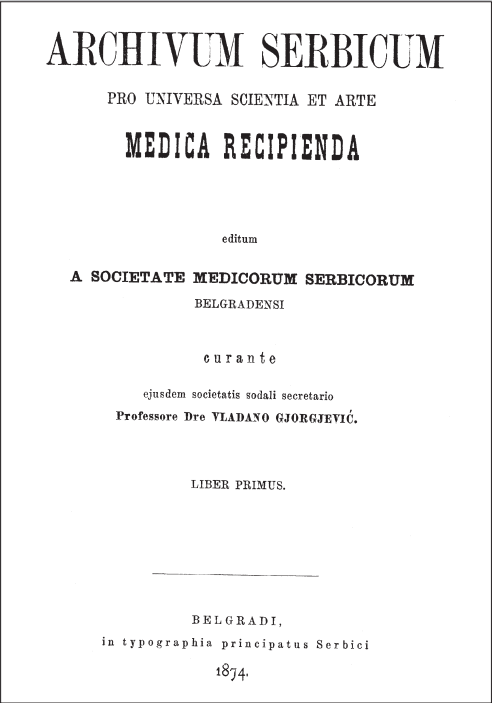
VOLUME 140
SEPTEMBER-OCTOBER 2012
NUMBER 9-10

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 тврдње произвођача.

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

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

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

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

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

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

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

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



ИЗДАВАЧ

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

АДРЕСА УРЕДНИШТВА

Српско лекарско друштво
Џорџа Вашингтона 19, 11000 Београд, Србија
Телефон: +381 (0)11 3245 149
Е-пошта: srparhiv@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 ди на ра за установе
и 100 евра за читаоце ван Србије. Цена поједи-
начног примерка је 600 динара, а свеске из прет-
ходних го ди на 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, преснима-
вањем или било којим другим начином) без претходно до-
бијене писане сагласности из даваца. Фотокопије су до-
звољене за личну или институционалну употребу. Више-
струко копирање садржаја публикације је увек противза-
конито.

ISSN 0370-8179; ISSN Suppl 0354-2793

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

ГЛАВНИ И ОДГОВОРНИ УРЕДНИК

Проф. др Павле Миленковић

ПОМОЋНИЦИ ГЛАВНОГ И ОДГОВОРНОГ УРЕДНИКА

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

ЧЛАНОВИ УРЕЂИВАЧКОГ ОДБОРА

Проф. др Бела Балинт
Доц. др Бранко Белеслин
Академик Владимир Бумбаширевић
Др Љиљана Вучковић-Декић, научни саветник
Проф. др Љиљана Гојковић-Букарица
Проф. др Слободан Голубовић
Проф. др Мирјана Готић
Проф. др Љубица Ђукановић
Др сц. мед. Славица Жижић-Борјановић
Проф. др Татјана Илле
Проф. др Љиљана Јаношевић
Проф. др Ђорђе Јевтовић
Академик Владимир Костић
Проф. др Радојка Коцијанчић
Проф. др Јелена Милашин
Проф. др Марија Мостарица-Стојковић
Проф. др Недељко Радловић
Проф. др Зоран Радовановић
Проф. др Небојша Радуновић, 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 (Босна и Херцеговина)
Prof. dr Veselin Mitrović (Немачка),
Prof. dr Andreas Nidecker (Швајцарска)
Prof. dr Ljupčo T. Nikolovski (Македонија)
Prof. dr Dan V. Poenaru (Румунија)
Prof. dr Tatjana Stanković-Taylor (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: Саша Бешевић
Штампа: ЈП „Службени гласник“, Београд

Тираж: 700 примерака



SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

VOLUME 140 SEPTEMBER-OCTOBER 2012 NUMBER 9-10

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

Printed by: JP "Službeni glasnik", Beograd

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

ЕПИЛЕПТИЧКИ НАПАДИ КОД ДЕЦЕ КОЈИ ОПОНАШАЈУ МИГРЕНУ И ЕНЦЕФАЛИТИС Ружица Крављанац, Милена Ђурић CHILDHOOD EPILEPTIC SEIZURES IMITATING MIGRAINE AND ENCEPHALITIS Ružica Kravljanać, Milena Djurić	558-562
НИВО РЕДУКОВАНОГ ГЛУТАТИОНА И АКТИВНОСТ ГЛУТАТИОН-ЗАВИСНИХ ЕНЗИМА У КОРТИКОНУКЛЕАРНИМ БЛОКОВИМА СОЧИВА ОСОБА СА СЕНИЛНОМ КАТАРАКТОМ Бојана Кисић, Дијана Мирић, Лепша Жорић, Александра Илић, Илија Драгојевић REDUCED GLUTATHIONE LEVEL AND GSH-DEPENDENT ENZYME ACTIVITIES IN CORTICNUCLEAR BLOCKS OF LENSES IN PATIENTS WITH SENILE CATARACT Bojana Kisić, Dijana Mirić, Lepša Žorić, Aleksandra Ilić, Ilija Dragojević	563-570
PREDICTIVE VALUE OF NON-INVASIVE PARAMETERS IN PATIENTS WITH LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY DURING A FIVE-YEAR FOLLOW-UP PERIOD Dragan Djordjević, Ivan Tasić, Bojana Stamenković ПРОГНОСТИЧКИ ЗНАЧАЈ НЕИНВАЗИВНИХ ПАРАМЕТАРА КОД БОЛЕСНИКА С ХИПЕРТРОФИЈОМ ЛЕВЕ КОМОРЕ ТОКОМ ПЕТОГОДИШЊЕГ ПЕРИОДА Драган Ђорђевић, Иван Тасић, Бојана Стаменковић	571-576
ХИРУРШКО ЛЕЧЕЊЕ РЕСТЕНОЗЕ УНУТРАШЊЕ КАРОТИДНЕ АРТЕРИЈЕ НАКОН ЕВЕРЗИОНЕ ЕНДАРТЕРЕКТОМИЈЕ Ђорђе Радак, Слободан Танасковић, Милоје Вукотић, Срђан Бабић, Никола Алексић, Јово Колар, Петар Попов, Драгослав Ненезић, Горан Вучуревић, Предраг Гајин, Ненад Илијевски SURGICAL TREATMENT OF INTERNAL CAROTID ARTERY RESTENOSIS FOLLOWING EVERSION ENDARTERECTOMY Djordje Radak, Slobodan Tanasković, Miloje Vukotić, Srdjan Babić, Nikola Aleksić, Jovo Kolar, Petar Popov, Dragoslav Nenezić, Goran Vučurević, Predrag Gajin, Nenad Ilijevski	577-582
ПРОМЕНА ВРЕДНОСТИ ПАРАМЕТАРА ГЛИКОРЕГУЛАЦИЈЕ У ГЕСТАЦИЈСКОМ ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСУ У УСЛОВИМА РАЗЛИЧИТИХ ПРИСТУПА УВОЂЕЊУ ИНСУЛИНСКЕ ТЕРАПИЈЕ Виолета Младеновић, Александар Ђукић, Мирјана Варјачић, Ђуро Мацут CHANGES IN PARAMETERS OF GLYCOREGULATION IN GESTATIONAL DIABETES MELLITUS PATIENTS WITH DIFFERENT APPROACH TO INSULIN THERAPY INTRODUCTION Violeta Mladenović, Aleksandar Djukić, Mirjana Varjačić, Djuro Macut	583-588
NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER: ARE THEY RELATED? Cihat Sarkis, Erkan Caglar, Serdal Ugurlu, Emel Cetinkaya, Nilüfer Tekin, Mubeccel Arslan, Sebati Özdemir, Murat Tuncer НЕАЛКОХОЛНА БОЛЕСТ МАСНЕ ЈЕТРЕ И ПОРОДИЧНА МЕДИТЕРАНСКА ГРОЗНИЦА: ПОСТОЈИ ЛИ ПОВЕЗАНОСТ? Цихат Саркис, Еркан Џаглар, Сердал Угурлу, Емел Џетинкаја, Нилуфер Текин, Мубецел Арслан, Себати Оздемир, Мурат Тунцер	589-594
CORRELATION OF SERUM ADIPONECTIN AND LEPTIN CONCENTRATIONS WITH ANTHROPOMETRIC PARAMETERS IN NEWBORNS Snezana Palcevsk-Kocevska, Natasa Aluloska, Marija Krstevska, Elena Shukarova-Angelovska, Ljiljana Kojik, Elizabeta Zisovska, Dragoslav Kocevski, Mirjana Kocova КОРЕЛАЦИЈА НИВОА АДИПОНЕКТИНА И ЛЕПТИНА У СЕРУМУ С АНТРОПОМЕТРИЈСКИМ ПАРАМЕТРИМА КОД НОВОРОЂЕНЧАДИ Снежана Палчевска-Коцевска, Наташа Алулоска, Марија Крстевска, Елена Шукарова-Ангеловска, Љљана Којик, Елизабета Зисовска, Драгослав Коцевски, Мирјана Коцова	595-599
ЗНАЧАЈ СРЧАНОГ ТРОПОНИНА И ДРУГЕ ГЕНЕРАЦИЈЕ У РАНОМ ИСПИТИВАЊУ ХИПОКСИЧКО-ИСХЕМИЈСКЕ ЕНЦЕФАЛОПАТИЈЕ ПОСЛЕ ПЕРИНАТАЛНЕ АСФИКСИЈЕ Александра М. Симовић, Зоран Игрутиновић, Слободан Обрадовић, Драгана Ристић, Биљана Вулетић, Марија Радовановић THE SIGNIFICANCE OF SECOND GENERATION CARDIAC TROPONIN I IN EARLY SCREENING OF HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY AFTER PERINATAL ASPHYXIA Aleksandra M. Simović, Zoran Igrutinović, Slobodan Obradović, Dragana Ristić, Biljana Vuletić, Marija Radovanović	600-605
SCREENING FOR ANEUPLOIDIES BY MATERNAL AGE, FETAL NUCHAL TRANSLUCENCY AND MATERNAL SERUM BIOCHEMISTRY AT 11-13+6 GESTATIONAL WEEKS Nataša Karadžov-Orlić, Amira Egić, Dejan Filimonović, Maja Marinković, Barbara Damjanović-Pažin, Zagorka Milovanović, Ivana Joksić, Snežana Branković, Relja Lukić, Vesna Mandić, Nikola Cerović, Donka Mojović, Sanja Plamenac, Minja Stanković, Dragana Maglić, Željko Miković ИСПИТИВАЊЕ АНЕУПЛОИДИЈА НА ОСНОВУ ЖИВОТНЕ ДОБИ ТРУДНИЦЕ, ДЕБЉИНЕ НАБОРА ВРАТА ФЕТУСА И БИОХЕМИЈСКИХ ПАРАМЕТАРА У СЕРУМУ ТРУДНИЦЕ ТОКОМ ЈЕДНОГ ПРЕГЛЕДА ИЗМЕЂУ 11 И 13+6 НЕДЕЉА ГЕСТАЦИЈЕ Наташа Караџов-Орлић, Амира Егић, Дејан Филимоновић, Маја Маринковић, Барбара Дамњановић-Пајин, Загорка Миловановић, Ивана Јоксић, Снежана Бранковић, Реља Лукић, Весна Мандић, Никола Церовић, Донка Мојовић, Сања Пламенац, Миња Станковић, Драгана Маглић, Жељко Миковић	606-611
КОМБИНОВАНА АНТИВИРУСНО-ИМУНОМОДУЛАТОРНА ТЕРАПИЈА: ПРИМЕНА ПЕГИЛОВАНОГ ИНТЕРФЕРОНА АЛФА-2А И РИБАВИРИНА КОД БОЛЕСНИКА С ХРОНИЧНИМ ХЕПАТИТИСОМ Ц Драган Делић, Никола Митровић, Наташа Поповић, Александар Урошевић, Ивана Пешић, Јасмина Симоновић, Олга Дуловић, Неда Швиртлих ANTIVIRAL/IMMUNOMODULATORY COMBINATION THERAPY: PEGYLATED INTERFERON ALPHA 2A AND RIBAVIRIN IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION Dragan Delić, Nikola Mitrović, Nataša Popović, Aleksandar Urošević, Ivana Pešić, Jasmina Simonović, Olga Dulović, Neda Švrtlih	612-618

PULSED ELECTROMAGNETIC FIELD DURING CAST IMMOBILIZATION IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH COLLES' FRACTURE	619-624
Milica Lazović, Mirjana Kocić, Lidija Dimitrijević, Ivona Stanković, Marija Spalević, Tamara Ćirić	
ПРИМЕНА ИМПУЛСНОГ ЕЛЕКТРОМАГНЕТНОГ ПОЉА ТОКОМ ГИПСАНЕ ИМОБИЛИЗАЦИЈЕ ЖЕНА С ПРЕЛОМОМ ДИСТАЛНОГ ОКРАЈКА РАДИЈУСА У ПОСТМЕНОПАУЗИ	625-629
Милица Лазовић, Мирјана Коцић, Лидија Димитријевић, Ивона Станковић, Марија Спалевић, Тамара Ћирић	
ИНТЕГРАЛНО ЛЕЧЕЊЕ ДЕЦЕ СА ДИСЛЕКСИЈОМ – ЧЕТРДЕСЕТ ГОДИНА ИСКУСТВА	625-629
Миодраг Стошљевић, Гордана Одовић, Милосав Адамовић	
INTEGRAL TREATMENT OF CHILDREN WITH DYSLEXIA – 40 YEARS EXPERIENCE	
Miodrag Stošljević, Gordana Odović, Milosav Adamović	

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА • CASE REPORTS

ОРТОДОНТСКА ТЕРАПИЈА АСИМЕТРИЈЕ ЛИЦА УЗРОКОВАНЕ РАНИМ ПРЕЛОМОМ КОНДИЛА КОД ПАЦИЈЕНТА У РАСТУ	630-636
Константинос Пападопулос, Татјана Танић, Владимир Митић	
ORTHODONTIC MANAGEMENT OF FACIAL ASYMMETRY CAUSED BY EARLY CONDILAR FRACTURE IN A GROWING PATIENT	
Konstantinos Papadopoulos, Tatjana Tanić, Vladimir Mitić	
ПЕРЗИСТЕНТНИ MESOCOLON DESCENDENS – ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА	637-640
Зоран Требежанин, Срђан Бабић, Горан Вучуревић, Петар Попов, Ненад Илијевски, Милена Благоотић	
PERSISTENT DESCENDING MESOCOLON: CASE REPORT	
Zoran Trebešanin, Srdjan Babić, Goran Vučurević, Petar Popov, Nenad Ilijevski, Milena Blagotić	
DILATED CARDIOMIOPATHY ASSOCIATED WITH CELIAC DISEASE: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW	641-643
Nemanja Milisavljević, Mirjana Cvetković, Goran Nikolić, Branka Filipović, Nikola Milinić	
ДИЛАТАТИВНА КАРДИОМИОПАТИЈА УДРУЖЕНА С ЦЕЛИЈАЧНОМ БОЛЕШЋУ: ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ	644-647
Немања Милисављевић, Мирјана Цветковић, Горан Николић, Бранка Филиповић, Никола Милинић	
AORTIC DISSECTION OR RENAL INFARCTION – MULTISLICE COMPUTED TOMOGRAPHIC ANGIOGRAPHY CAN TELL	648-652
Miloš Stojanović, Slobodanka Pena-Karan, Biljana Joveš-Sević, Tatjana Ilić, Miroslav Ilić	
ДИСЕКЦИЈА АОРТЕ ИЛИ ИНФАРКТ БУБРЕГА – ОТКРИВА ВИШЕСЛОЈНА КОМПЈУТЕРИЗОВАНА ТОМОГРАФСКА АНГИОГРАФИЈА	648-652
Милош Стојановић, Слободанка Пена-Каран, Биљана Јовеш-Севић, Татјана Илић, Мирослав Илић	
РАНА ПРИМЕНА КОНТИНУИРАНЕ ДИЈАЛИЗЕ КОД АКУТНОГ ТРОВАЊА ГЛИФОСАТ-СУРФАКТАНТОМ	653-657
Виолета Кнежевић, Душан Божић, Ивана Будошан, Дејан Ћелић, Александра Милошевић, Игор Митић	
EARLY CONTINUOUS DIALYSIS IN ACUTE GLYPHOSATE-SURFACTANT POISONING	653-657
Violeta Knežević, Dušan Božić, Ivana Budošan, Dejan Čelić, Aleksandra Milošević, Igor Mitić	
ПОРОДИЧНА ЕПИДЕМИЈА КРИПТОСПОРИДИЈАЗЕ У СРБИЈИ – ПРИКАЗ СЛУЧАЈА	658-661
Елеонора Гвозденовић, Никола Митровић, Зорица Дакић, Неда Стојковић-Швиртлих, Олга Дуловић	
FAMILY OUTBREAK OF CRYPTOSPORIDIOSIS IN SERBIA: CASE REPORT	
Eleonora Gvozdrenović, Nikola Mitrović, Zorica Dakić, Neda Stojković-Svrtlih, Olga Dulović	
FORAMINA PARIETALIA PERMAGNA – ПРИКАЗ СЛУЧАЈА	658-661
Слободан Николић, Владимир Живковић, Вељко Страјина	
FORAMINA PARIETALIA PERMAGNA: CASE REPORT	
Slobodan Nikolić, Vladimir Živković, Veljko Strajina	

ПРЕГЛЕДИ ЛИТЕРАТУРЕ • REVIEW ARTICLES

FACTORS INFLUENCING THE CHOICE OF PRESCRIBED HEARING AID	662-665
Ljubica Živić, Danijela Živić	
ФАКТОРИ КОЈИ УТИЧУ НА ВРСТУ СЛУШНИХ АПАРАТА КОЈИ СЕ ПРЕПИСУЈУ ОСОБАМА ОШТЕЋЕНОГ СЛУХА	666-672
Љубица Живић, Данијела Живић	
ПРОЛАПС ВАГИНАЛНИХ ЗИДОВА НАКОН ХИСТЕРЕКТОМИЈЕ: ИЗБОР ХИРУРШКОГ ПОСТУПКА	673-678
Рајка Аргировић	
POSTHYSTERECTOMY VAULT PROLAPSE OF VAGINAL WALLS: CHOICE OF OPERATING PROCEDURE	
Rajka Argirović	
EATING DISORDERS	680-685
Olga Kantić, Nadja Vasiljević, Marija Trišović, Jagoda Jorga, Aneta Lakić, Miroslava Jašović Gašić	
ПОРЕМЕЋАЈИ ИСКРАНЕ	
Олга Кантић, Нађа Васиљевић, Марија Тришовић, Јагода Јорга, Анета Лакић, Мирослава Јашовић Гашић	

УПУТСТВО АУТОРИМА • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS	680-685
---	----------------

Епилептички напади код деце који oponашају мигрену и енцефалитис

Ружица Крављанац^{1,2}, Милена Ђурић^{1,2}

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

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Пароксизмални догађаји могу личити на епилептичке нападе, међутим, ови напади, нарочито ако су из групе бенигних окципиталних епилепсија детињства, могу oponашати мигрену, циклично повраћање или енцефалитис.

Циљ рада Циљ истраживања била је процена клиничких и електроенцефалографских (ЕЕГ) обележја и исхода код деце с бенигним окципиталним епилепсијама детињства.

Методе рада Истраживање је обухватило 18 деце с бенигним окципиталним епилепсијама детињства која су болнички лечена у периоду 2007–2010. године. Дијагноза је постављена на основу клиничке и ЕЕГ слике напада, док је лечење обухватило акутну терапију за заустављање напада и хроничну антиепилептичку терапију. Прогноза је посматрана у односу на неуролошке последице и појаву рецидива напада.

Резултати Бенигна окципитална епилепсија детињства с раним почетком дијагностикована је код 15 деце. Клиничком сликом су доминирали дуготрајни вегетативни симптоми, превасходно *ictus eteticus* (13), девијација погледа и губитак свести (13). ЕЕГ је најчешће показивао окципитална пражњења. Прогноза је код свих болесника била добра. Код три болесника је дијагностикована бенигна окципитална епилепсија с касним почетком. Напади су се испојили визуелним халуцинацијама, главобољом и секундарно генерализованим конвулзијама. Сва три болесника су примила хроничну антиепилептичку терапију.

Закључак Клиничке манифестације код наших болесника с бенигним окципиталним епилепсијама детињства биле су сличне клиничкој слици мигрене и енцефалитиса. Због тога су неки болесници с епилептичким нападима упућивани под наведеним дијагнозама. Познавање особина и разлика сваког наведеног поремећаја кључно је за постављање тачне дијагнозе.

Кључне речи: бенигна окципитална епилепсија; детињство; мигрена; енцефалитис

УВОД

Бројни пароксизмални догађаји код деце могу oponашати епилептичке нападе; међутим, постоји и супротна појава – да се нпр. епилептички напади погрешно дијагностikuју и лече као мигрена или енцефалитис. Веома је значајно да педијатри, неуролози и лекари опште медицине препознају нападе у оквиру бенигних фокалних окципиталних епилепсија детињства, које су релативно скоро описане као посебни ентитети које је признала Међународна лига за борбу против епилепсије [1-4]. То су бенигна окципитална епилепсија детињства с раним почетком (БОЕРП) или Панајотопулосов (*Panayiotopoulos*) синдром (ПС) и бенигна окципитална епилепсија детињства с касним почетком (БОЕКП) – Гастоов (*Gastaut*) тип [3, 4].

БОЕРП или ПС припада групи идиопатских епилепсија и одликује се дуготрајним епилептичким нападима с израженим аутономним симптомима [5, 6, 7]. ПС се јавља с преваленцијом од 13% деце с афебрилним нападима узраста до шест година. Први напади се обично јављају у предшколском узрасту (3-6 година), а најчешће у четвртој и петој години. Нема разлике међу половима у учесталости оболевања [1, 8]. ПС се

јавља код деце нормалног психомоторног развоја, а код 17% постоји податак о претходним фебрилним нападима [1, 2, 3]. Главна клиничка обележја овог синдрома су аутономни напади, поремећај понашања и једнострана девијација булбуса, а код типичних напада свест и говор су очувани [8]. ЕЕГ има значајну улогу у диференцијалној дијагнози. Због различите локализације епилептичких пражњења на интериктусном ЕЕГ запису, говори се о томе да је ПС мултифокални епилептички синдром [9, 10]. Прогноза је добра и до ремисије долази после годину-две, а због тога се најчешће и не препоручују континуирана антиепилептичка терапија. У кућним условима се саветује прекидање напада применом микроклизме дијазепама, букалном или назалном применом мидазолама [1, 3, 8].

БОЕКП – Гастоов тип има мању преваленцију у односу на друге бенигне фокалне епилепсије детињства [1]. Први напади се јављају у каснијем узрасту у односу на ПС, просечно у узрасту од осам година, и с подједнаком учесталošћу код оба пола [3]. Напади потичу из окципиталних региона и манифестују се у виду визуелних халуцинација или икталног слепа, а често су удружени са главобољом, хемиконвулзијама и

Correspondence to:

Ružica KRAVLJANAC
Institut za zdravstvenu zaštitu
majke i deteta Srbije
„Dr Vukan Čupić“
Radoja Dakića 6-8, 11070 Beograd
Srbija
djruzica@eunet.rs

генерализованим конвулзивним нападима. Прогноза је релативно добра, уз примену континуиране антиепилептичке терапије. Најчешће се саветује перорална примена карбамазепина [3, 8].

У нашој средини се већ дуго година дијагностикују окципиталне епилепсије код деце, међутим, тек се у последње време оне издвајају као посебни ентитети. Разликовање бенигних фокалних идиопатских окципиталних епилепсија детињства од цикличног повраћања, мигрене и енцефалитиса је могуће на основу анамнестичких података и клиничке слике, а додатним испитивањем ће се потврдити дијагноза.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је била анализа демографских, клиничких и ЕЕГ одлика бенигних окципиталних епилепсија код деце која су лечена у једној од здравствених педијатријских установа терцијарног нивоа. Анализирани су: особености напада, одговор на лечење, исход и диференцијална дијагноза у односу на поремећаје које ови напади могу да опонашају.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је изведено од септембра 2007. до септембра 2010. године и обухватило је укупно 18 болесника с бенигном фокалном окципиталном епилепсијом – 15 са ПС и три са БОЕКП. Дијагноза обојења је постављена на основу анамнестичких података о клиничким особинама тегоба које су добијене од очевидаца, болесника и извештаја лекара који је упутио дете и на основу резултата додатног испитивања. Код свих болесника је, поред неуролошког и физикалног прегледа, извршено и ЕЕГ и неурорадиолошко испитивање (компјутеризована томографија или магнетна резонанција мозга). Анализирани су демографске, клиничке и ЕЕГ одлике напада, као и исход током клиничког праћења болесника, које је трајало од првог напада до краја истраживања.

РЕЗУЛТАТИ

Истраживање је обављено током трогодишњег периода и обухватило је 18 болесника с бенигном окципиталном епилепсијом детињства. Дијагноза ПС је постављена код 15 болесника (десет девојчица и пет дечака), док је БОЕКП откривена код три болесника (две девојчице и једног дечака). Период надгледања деце у просеку је трајао 18 месеци (3-36 месеци), током којег су понављани неуролошки и ЕЕГ прегледи. Сви болесници су пре појаве напада имали нормалан психомоторни развој, а код два детета са ПС постоји анамнестички податак о фебрилним нападима у раном узрасту. Просечан узраст када су се јавили први напади код деце са ПС био је $4,13 \pm 0,8$ година, а код деце са БОЕКП $13,1 \pm 0,5$ година.

Табела 1. Клиничка и ЕЕГ обележја напада код болесника с Панајотопулосовим синдромом

Table 1. Clinical and EEG characteristics of seizures in patient with Panayiotopoulos syndrome

Карактеристике напада Characteristics of seizures		Број болесника (%) Number of patients (%)
<i>Ictus emeticus</i>		13 (86.7)
Повишена температура Increased temperature		6 (40.0)
Бледило Paleness		8 (53.3)
Главобоља Headache		2 (13.3)
Девијација погледа/главе Deviation of the eyes/head		12 (80.0)
Губитак свести Loss of consciousness		13 (86.7)
Интериктална ЕЕГ пражњења Interictal EEG discharges	Окципитална Occipital	11 (61.0)
	Генерализована Generalized	2 (11.0)
	Екстраокципитална Extraoccipital	2 (11.0)

Клиничке и интериктусне ЕЕГ особине напада код испитаника са ПС приказане су у табели 1. Вегетативни симптоми су били веома чести током напада, углавном у виду *ictus emeticus*, бледила и повишене температуре. Мучнина и повраћање су током 13 напада (86,7%) били главни симптоми, изразито бледило је преовладало током осам (53,3%), а повишена температура током шест напада (40,0%). Девијација погледа и/или главе забележена је током 12 напада (80,0%), док је свест губило 13 болесника (86,7%). Напади су почели током спавања (10), непосредно по буђењу (3) и у будном стању (2), а трајали су од 15 до 180 минута, у просеку 52 минута. Десет болесника је примљено у болницу у епилептичком статусу типа комплексног парцијалног епилептичког статуса. Напад се спонтано зауставио код четворо деце код које су напади трајали између 15 и 30 минута (просечно 20 минута). Ректална примена дијазепама у дози од $0,5 \text{ mg/kg}$ зауставила је нападе код пет болесника. Код четворо деце се наставио напад упркос примени дијазепама, тако да су добили интравенски барбитурате (троје деце је примило фенобарбитон у дози од 20 mg/kg , а једно дете тиопентал у дози од 3 mg/kg). После неуспешног лечења дијазепамом, код два детета је интравенски примењен мидазолам, у дози од $0,2 \text{ mg/kg}$.

Сви испитаници су у првих 48 сати од напада подвргнути ЕЕГ снимању. Забележена су епилептичка пражњења: изнад окципиталних региона (11), генерализована (2) и екстраокципитална (2). Код два детета је запажена асиметрија основне активности (нижа фреквенција и виша амплитуда основне активности изнад једне хемисфере) која се одржавала на ЕЕГ у наредна

два дана од напада. Код свих болесника је обављено неурорадиолошко испитивање; иницијално је примењена компјутеризована томографија, а током клиничког праћења магнетна резонанција мозга, али је искључено постојање структурних промена на мозгу. Код четворо деце је после првог напада започета примена континуиране терапије: код двоје валпроат иницијално у дози од 10 mg/kg дневно с постепеним повећањем дозе од 20 до 30 mg/kg дневно, а код по једног детета карбамазепин с постепеним повећањем до дозе од 20 mg/kg дневно и фенобарбитал у дози одржавања од 5 mg/kg дневно. Неуролошким прегледом током периода надгледања, које је трајало од три месеца до 36 месеци (просечно 18 месеци), ни код једног детета није запажено неуролошко оштећење. Код петоро деце су се јавили рецидиви напада које су родитељи успешно заустављали ректалном применом дијазепама у дози од 0,5 mg/kg. Код једног детета које није добијало континуирану антиепилептичку терапију после првог напада, након три године од првог напада јавили су се типични апсанси детињства, због чега је започета терапија етосуксимидом.

Код болесника са БОЕКП напади су се испојили главобољама удруженим с елементарним визуелним халуцинацијама у виду кругова различитих боја у трајању од највише пет минута. Код сва три болесника дошло је до краткотрајног губитка свести. Код свих испитаника уочена су окципитална пражњења на интериктусном ЕЕГ. Магнетна резонанција ендокранијума је била без патолошког налаза код свих испитаника. Континуирана антиепилептичка терапија карбамазепином је укључена код свих болесника са БОЕКП и током клиничког праћења није било рецидива напада, нити су се јавили неуролошки поремећаји.

ДИСКУСИЈА

Епилепсија, слично као и пароксизмални поремећаји који могу опонашати епилептичке нападе, јесу поремећаји с великом преваленцијом у општој популацији. Према подацима из литературе, ПС се чешће јавља од БОЕКП [1, 8], што је показано и у нашем истраживању.

Аутономни симптоми су главна појава током напада код ПС: *ictus emeticus*, бледило, цијаноза, инконтиненција урина и фецеса, мидријаза или миоза, кардиореспираторни поремећаји, хиперсаливација, терморегулаторне сметње и главобоља [5, 6, 7, 11, 12]. *Ictus emeticus* чини тројство мучнине, нагона за повраћањем и повраћање [5, 7], а код 86,7% наших болесника се јавио као доминантни симптом напада. Најчешће се јавља на почетку напада, у првих пет минута, ређе у касној фази, понавља се, а некада траје сатима доводећи до дехидратације [13]. Кардиореспираторни поремећаји обухватају неправилно дисање, тахипнеју, кашаљ, тахикардију, брадикардију, поремећаје крвног притиска и икталну синкопу [6, 7]. Терморегулацијски поремећаји су у виду хиперпирексије или хипотермије [1, 7]. У нашем истраживању код шесторо деце је забележена повишена температура, док хипотермија

није запажена ни код једног детета у склопу напада. Удруженост главобоље и хиперпирексије с променом понашања и повраћањем могу навести клиничког лекара да посумња на инфекцију централног нервног система, међутим, код ПС су ове тегобе пароксизмалне и након заустављања напада престају. Два болесника са ПС су у почетку лечена и испитивана под дијагнозом енцефалитиса. Девијација погледа се јавља код 60–80% напада и сматра се да је једина манифестација напада која има порекло у окципиталном режњу. Цефалична аура је претходила нападу код два наша болесника. Сматра се вегетативним симптомом, а када је удружена с бледилом, мучнином и повраћањем, може опонашати напад мигрене. Поремећај свести различитог степена се бележи у до чак 94% напада. У групи наших болесника код 87% је утврђен губитак свести. Напади код болесника са ПС углавном дуго трају, а код скоро половине болесника се јављају у облику аутономног епилептичког статуса [1, 8, 11–14]. Напад је код наших испитаника у просеку трајао 52 минуте, а десет болесника је примљено у болницу у комплексном парцијалном епилептичком статусу. Диференцијалнодијагностички разматрани су: атипична мигрена, енцефалитис, гастроентеритис, фебрилне конвулзије и поремећај спавања. ЕЕГ има велики значај у постављању дијагнозе, нарочито ако постоји могућност да се уради иктусни ЕЕГ запис [9, 10]. Интериктусни ЕЕГ најчешће показује окципитална пражњења, ређе екстраокципитална или мултифокална, а код малог броја деце ЕЕГ може да буде нормалан [1, 3, 9, 10]. Слична расподела пражњења је запажена и код наших болесника. На интериктусном ЕЕГ најчешће су забележена окципитална (11), а ретко екстраокципитална (2) и генерализована (2) епилептичка пражњења. Иктусни ЕЕГ налаз показује фокалну ритмичну делта и тета активност, која почиње изнад постериорних, али може почети и изнад других региона мозга, с интерпонованим оштрим таласима [1, 3, 9, 10, 13]. Прогноза је код наших болесника била одлична и ни код једног није запажено неуролошко оштећење, укључујући и децу код које су се јављали рецидиви напада.

Ictus emeticus код ПС треба разликовати од цикличног повраћања које се јавља у сличном узрасту, а одликује се кластерима повраћања које почиње током спавања, траје сатима, често је удружено с вегетативним манифестацијама, главобољом, дијарејом, хиперсаливацијом, фотофобијом и визуелним халуцинацијама. Код цикличног повраћања нема губитка свести, ни девијације погледа, као што се дешава код ПС. Поред пажљиво узете анамнезе, неопходно је искључити гастроентеролошке, хируршке, неуролошке, ендокринолошке и метаболичке болести [8].

Главобоља, повраћање, поремећај понашања, повишена температура, комплексни парцијални и генерализовани конвулзивни напади могу бити манифестације инфекције централног нервног система [15, 16, 17]. Клинички ток болести, интензитет и трајање тегоба нам помажу у диференцијалној дијагнози између ПС и енцефалитиса.

Бенигна окципитална епилепсија с касним почетком се одликује краткотрајним нападима с доминантним визуелним симптомима и главобољом. Визуелне халуцинације могу бити елементарне и комплексне. Елементарне визуелне халуцинације су у виду малих вишебојних кругова који почињу да се појављују на периферији видног поља у трајању до три минута, често су удружене са сензорним манифестацијама у виду илузија о покретању булбуса и бола у очима, тоничне девијације погледа и главе у исту страну (70%) и понављањем затварања очију. Нагло настало слепило је манифестација напада, назива се иктусно слепило и обично траје до пет минута. Око 50% болесника има постиктусну главобољу [1, 3, 18]. Код три наша болесника са БОЕКП напад је почео визуелним халуцинацијама након којих је дошло до краткотрајног губитка свести и генерализованог конвулзивног напада с постиктусном главобољом. У поређењу с описима из литературе, закључили смо да су наши болесници имали тежу клиничку слику напада од описаних, што се може објаснити тиме да смо препознавали само најтеже облике ове епилепсије или да су само најтежи болесници упућивани у терцијарни центар. Диференцијалнодијагностички код болесника са БОЕКП треба разматрати мигрену и симптоматске окципиталне епилепсије које обухватају и окципиталну епилепсију код целијакије [3, 8]. На ЕЕГ се региструје типични налаз за БОЕКП у виду епилептичких пражњења изнад окципиталних региона док су очи затворене и у одсуству фиксације. Интерикусни ЕЕГ може бити и без пражњења или да показује ретке шиљке изнад окципиталних региона током будног стања и спавања. Иктусни ЕЕГ региструје епилептичка пражњења у виду брзог ритма или шиљака изнад окципиталног региона [1, 3].

Мигрена се може погрешно дијагностиковати као епилепсија, али се чешће дешава да се епилептички напади дијагностикују као мигрена [19]. Мигрена и епилепсија су болести са значајном преваленцијом у

општој популацији, тако да постоји могућност њихове удружене појаве. Анамнестички подаци о специфичностима визуелних симптома су кључни за разликовање визуелне ауре код мигрене и симптома окципиталног напада. Визуелна аура код мигрене почиње појавом безбојног светлуцања у центру видног поља, са ширењем према периферији у трајању од око десетак минута, често доводећи до скотома у трајању од око 60 минута. Елементарне визуелне халуцинације током напада се одликују појавом кружних обојених ефека-та који се појављују брзо с периферије видног поља и кратко трају. За разлику од мигренске ауре, визуелни симптоми код окципиталне епилепсије су често удружени са другим окципиталним манифестацијама, као што су девијација погледа и трептање.

ЗАКЉУЧАК

Бенигне окципиталне епилепсије детињства су чест диференцијалнодијагностички проблем, међутим, добро познавање клиничких особина ових облика епилепсије уз специфичан ЕЕГ налаз омогућава поуздано постављање дијагнозе. Ово су епилепсије са добром прогнозом без обзира на лечење и интензитет ЕЕГ пражњења. С друге стране, бенигне окципиталне епилепсије детињства с раним и касним почетком могу опонашати друге неуролошке болести, као што су мигрена, циклично повраћање и енцефалитис. Познавање сличности и разлика између манифестација наведених обољења основа су за постављање тачне дијагнозе.

ЗАХВАЛНИЦА

Аутори захваљују професору Недељку Радловићу на сугестијама, које су значајно побољшале рукопис.

ЛИТЕРАТУРА

1. Panayiotopoulos CP. The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. Oxford: Bladon Medical Publishing; 2005. p.223-69.
2. Engel J. International League Against Epilepsy (ILAE): A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001; 42:796-803.
3. Panayiotopoulos CP, Michel M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M. Benign childhood epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain*. 2008; 131:2264-86.
4. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010; 51: 676-85.
5. Specchio N, Trivisano M, Claps D, Battaglia D, Fusco L, Vigevaro F. Documentation of autonomic seizures and autonomic status epilepticus with ictal EEG in Panayiotopoulos syndrome. *Epilepsy Behav*. 2010; 19:383-93.
6. Gonzalez-Duarte A, Kaufmann L, Martinez J, Rodriguez A, Kuzniecky R, Axelrod F, et al. Cardiovascular and neuroendocrine features of Panayiotopoulos syndrome in three siblings. *Epilepsy Behav*. 2011; 21:296–300.
7. Michael M, Tsatsou K, Ferrie C. Panayiotopoulos syndrome: An important childhood autonomic epilepsy to be differentiated from occipital epilepsy and acute non-epileptic disorders. *Brain Dev*. 2010; 32:4-9.
8. Covanis A. Panayiotopoulos syndrome: a benign childhood autonomic epilepsy frequently imitating encephalitis, syncope, migraine, sleep disorder, or gastroenteritis. *Pediatrics*. 2006; 118:1237-43.
9. Leal A, Ferreira J, Dias A, Calado E. Origin of frontal lobe spikes in the early onset benign occipital lobe epilepsy (Panayiotopoulos syndrome). *Clin Neurophysiol*. 2008; 119:1985-91.
10. Kokkinos V, Koutroumanidis M, Tsatsou K, Koupparis A, Tsiftis D, Panayiotopoulos C. Multifocal spatiotemporal distribution of interictal spikes in Panayiotopoulos syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2010; 121:859-69.
11. Koutroumanidis M. Panayiotopoulos syndrome: a common benign but underdiagnosed and unexplored early childhood seizure syndrome. *BMJ*. 2002; 324:1228-9.
12. Luders H, Lesser RP, Dinner DS, Morris HH. Benign focal epilepsy of childhood. In: Luders H, Lesser RP, editors. *Epilepsy: Electroclinical Syndromes*. London, Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1987. p.303-46.

13. Panayiotopoulos CP. Extraoccipital benign childhood partial seizures with ictal vomiting and excellent prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 66:82-5.
14. Martinovic Z. Panayiotopoulos syndrome or early-onset benign childhood occipital epilepsy. *Epilepsia*. 2002; 43:1268-72.
15. Šašić M. Anatomske i funkcionalne karakteristike CNS – odnos prema infekciji. In: Šašić M, editor. *Infekcije nervnog sistema*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000. p.7-13.
16. Nikolić S. Akutni virusni meningitis. In: Šašić M, editor. *Infekcije nervnog sistema*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000. p.43-66.
17. Šašić M. Akutni virusni encefalitis. In: Šašić M, editor. *Infekcije nervnog sistema*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000. p.67-100.
18. Vigeveno F, Specchio N, Caraballo R, Watanabe K. Benign familial and nonfamilial seizures. In: Engel JJ, Pedley TA, editors. *A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer Business; 2008. p.2313-21.
19. Panayiotopoulos CP. Visual phenomenon and headache in occipital epilepsy: a review a systematic – study differentiation epileptic disorders from migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 1:205-10.

Childhood Epileptic Seizures Imitating Migraine and Encephalitis

Ružica Kravljanač^{1,2}, Milena Djurić^{1,2}

¹Institute for Mother and Child Healthcare of Serbia "Dr Vukan Čupić", Belgrade, Serbia;

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

SUMMARY

Introduction Paroxysmal events can resemble epileptic seizures, however, some epileptic seizures, especially benign occipital childhood epilepsies can imitate migraine, cycling vomiting or encephalitis.

Objective The aim of this study was evaluation of clinical and electroencephalographic (EEG) features and outcome in children with benign occipital childhood epilepsies.

Methods Investigation included 18 patients with benign occipital childhood epilepsies hospitalized in the period from 2007 to 2010. The diagnosis was based on clinical and EEG characteristics of seizures, while treatment included acute therapy for seizures and chronic antiepileptic drugs. Prognosis was analyzed in terms of neurological outcome and seizure recurrence rate.

Results Benign occipital childhood epilepsy with early onset was diagnosed in 15 children. Vegetative symptoms, mostly

ictal vomiting (13), eye deviation and loss of consciousness (13) dominated in the clinical presentation. The most frequent EEG findings showed occipital epileptic discharges. Benign occipital childhood epilepsy with late onset was diagnosed in three cases. Seizures were manifested by visual hallucinations, headache and secondary generalized convulsions. All three patients were administered chronic antiepileptic drugs and had good outcome.

Conclusion In our patients, clinical manifestations of benign occipital epilepsies had some similarities with clinical features of migraine and encephalitis. It could explain misdiagnosis in some of them. Knowledge about main features and differences between each of these disorders is crucial for making appropriate diagnosis.

Keywords: benign occipital epilepsy; childhood; migraine; encephalitis

Примљен • Received: 28/03/2011

Прихваћен • Accepted: 29/11/2011

Ниво редукованог глутатиона и активност глутатион-зависних ензима у кортиконуклеарним блоковима сочива особа са сенилном катарактом

Бојана Кисић¹, Дијана Мирић¹, Лепша Жорић², Александра Илић³, Илија Драгојевић¹

¹Институт за биохемију, Медицински факултет, Универзитет у Приштини са седиштем у Косовској Митровици;

²Клиника за очне болести, Медицински факултет, Универзитет у Приштини са седиштем у Косовској Митровици;

³Катедра за превентивну медицину, Медицински факултет, Универзитет у Приштини са седиштем у Косовској Митровици

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Редуковани глутатион (GSH) у сочиву има улогу у заштити тиол-група протеина сочива и као супстрат глутатион-пероксидазе (GPx) и глутатион-S-трансферазе (GST). Протеини који садрже тиол-групе су значајни за нормалну функцију епитела сочива, тј. ензима Na-K-ATP-азе, чиме утичу на ћелијску пропустљивост. Однос GSH и његовог оксидованог облика (GSSG) је нормално висок у сочиву и другим ткивима ока захваљујући глутатион-редокс циклусу, који је локализован у епителу сочива и површинском кортексу.

Циљ рада Циљ истраживања био је испитивање неензимских чинилаца антиоксидантне заштите: непротеинских и протеинских тиола, као и одређивање активности глутатион-зависних ензима у кортиконуклеарним блоковима сочива особа са сенилном катарактом.

Методе рада Биохемијска испитивања извршена су на кортиконуклеарним блоковима сочива 101 болесника са дијагнозом сенилне катаракте. Према степену зрелости катаракте, испитаници су сврстани у групу са *cataracta senilis incipiens* (41 болесник) и у групу са *cataracta senilis matura* (60 болесника). Концентрација GSH је одређивана помоћу Елмановог (Ellman) реагенса, активност GPx помоћу кумолхидропероксида, а активност GST праћењем брзине стварања конјугата глутатиона и 1-хлор-2,4-динитробензена.

Резултати Резултати показују да је концентрација GSH значајно већа у кортиконуклеарним блоковима сочива с почетном катарактом у односу на зrelu катаракту ($p < 0,001$). Активности ензима GPx и GST биле су значајно веће у кортиконуклеарним блоковима сочива с почетном катарактом ($p < 0,001$). С напредовањем катаракте смањује се количина расположивог GSH, неопходног за функцију GPx и GST, па је и активност ових ензима значајно смањена код зреле катаракте.

Закључак Измерена мања концентрација GSH и активност антиоксидантних ензима у кортиконуклеарним блоковима сочива, нарочито код катаракте с нуклеарном компонентом, указују на ослабљени антиоксидантни одговор ткива сочива током развоја сенилне катаракте.

Кључне речи: катаракта; оксидативни стрес; глутатион; антиоксиданси

УВОД

Главни и непосредни узрок појаве и развоја катаракте још није познат, али се оксидативна оштећења током процеса старења у савременој литератури сматрају значајним у њеној етиопатогенези [1]. Због положаја и биолошке функције, очно сочиво је током живота изложено удруженом штетном дејству сунчевог зрачења и кисеоника који узрокују морфолошке и функционалне промене (фотооксидативни стрес). Апсорпцијом дела ултраљубичастог спектра, сочиво штити дубље структуре ока од штетног дејства овог дела сунчевог зрачења, при чему временом подлеже фотодинамичким оштећењима [2].

Многа испитивања су потврдила да је оксидативна модификација протеина и липида сочива главни метаболички супстрат патолошког поремећаја код хумане катаракте ста-

ријих особа [3, 4]. Експериментално је показано на култури органа да катаракту може узроковати фотохемијски изазвано стварање супероксид-радикала, хидроксилних радикала и водоник-пероксида (H_2O_2) [2].

Протеини, који чине 60% укупне масе сочива [5], поседују бројне сулфхидрилне (-SH) групе, које су веома осетљиве на оксидативна оштећења [3, 6]. Оксидативном модификацијом протеина сочива ремети се и њихова функција, тј. смањује се или губи активност ензима и настају агрегати протеина велике молекуларне масе. Агрегација протеина сочива у насумично расподељене молекуле велике молекуларне масе мења густину протеина у сочиву, узрокујући локалне промене у индексу рефракције и повећано светлосно расејање, као и замућење у сочиву захваћеном катарактом [6]. Висок ниво модификованих протеина код узрапредовале катаракте, у поређењу

Correspondence to:

Bojana KISIĆ
Kožačinskog 1/4
11000 Beograd
Srbija
bojanabk2002@yahoo.com

с нормалним сочивом, говори у прилог томе да су ове промене укључене у развој катаракте [7].

Пероксидација липида ћелијских мембрана, која се сматра патогенетским фактором катарактогенезе [8, 9], доводи до поремећаја баријерне функције мембране, што последично мења запремину ћелије и структуру сочива, одговорну за рефрактерне промене удружене с почетком катаракте. Подаци из литературе показују да се током развоја катаракте нагомилавају у сочиву и очној водици производи пероксидације липида конјуговани диени, малондиалдехид (MDA), 4-хидроксиноненал и други, при чему настали MDA може даље да реагује и ствара агрегате са биомолекулима, протеинима, аминокиселинама и фосфолипидима [10, 11, 12].

Трипептид-глутатион (L-γ-глутамил-L-цистеинил-глицин) се налази у високој концентрацији у сочиву (1,43 μg/g тежине), углавном у редукованом облику (GSH), ради заштите и одбране структура сочива од фотооксидативног оштећења [13]. Активношћу ензима глутатион-пероксидазе (GPx) и глутатион-редуктазе кроз глутатион-редокс систем одржава се физиолошки однос GSH и његовог оксидованог облика (GSSG) [14]. Активност GPx показују ензими, који катализују реакцију смањења H₂O₂ или органских и липидних хидропероксида у одговарајући алкохол, користећи GSH као донор водоника [15].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања било је испитивање неензимских чинилаца антиоксидативне заштите, непротеинских и протеинских тиола, као и одређивање активности глутатион-зависних ензима у кортиконуклеарним блоковима сочива особа са сенилном катарактом.

МЕТОДЕ РАДА

Клиничко испитивање обухватило је 101 особу оболелу од сенилне катаракте. Пре хируршке интервенције испитаници су подвргнути уобичајеном офталмолошком прегледу оба ока. При том је око с почетном катарактом било контролно, на основу којег је одређивана примарна морфологија зреле катаракте на другом оку. Сваки испитаник је подвргнут хируршкој интервенцији екстракапсуларне екстракције с уградњом интраокуларног сочива на једном оку, током које је узет кортиконуклеарни блок сочива, који је одмах након екстракције уроњен у Хартманов (Hartmann) раствор и замрзнут и чуван на -20°C до анализирања.

Све хемикалије коришћене за прављење раствора биле су *pro analysi* степена чистоће. У хомогенатима кортиконуклеарних блокова сочива одређивани су неензимски чиниоци антиоксидативне заштите: концентрација укупних непротеинских и протеинских тиола (μmol/g тежине) и активност ензима антиоксидативне заштите (U/g протеина).

Прво, измерена је тежина узетог кортиконуклеарног дела сочива (изражено у грамима ткива), а потом је извршена хомогенизација у пуфери 0,02 mol/l KPi, pH 7,4 са 0,134 mol/l KCl. Хомогенат је центрифугиран десет минута на 3.500 обртаја у минути, а бистар супернатант је коришћен за анализе.

Концентрација GSH у узорку одређивана је у реакцији [5,5'-дитиобис-(2-нитробензојеве киселине) – DTNB] – Елманов (Ellman) реагенс, након уклањања протеина перхлорном киселином [16]. Употребом Елмановог реагенса спектрофотометријски је одређивана концентрација протеинских тиол-група [17]. Протеинске -SH групе редукују DTNB, стварајући жуто обојен анион 5-тио-2-нитробензојеве киселине (TNB⁻).

Активност GPx је одређивана помоћу кумолхидропероксида, као супстрата, методом Чина (Chin) и сарадника [18], а активност глутатион-редуктазе (GR) методом Глатцлеа (Glatzle) и сарадника [19]. По овој методи GR катализује редукцију GSSG у присуству NADPH⁺+H⁺. Оксидација NADPH⁺+H⁺ се прати мерењем промене апсорбансе на 340 nm. Активност глутатион-S-трансферазе (GST) одређивана је праћењем брзине формирања конјугата глутатиона и 1-хлор-2,4-динитробензена (CDNB), спектрофотометријски на 340 nm [20].

У обради резултата коришћени су дескриптивни статистички параметри: аритметичка средина и стандардна девијација (SD). Испитивање статистичке значајности разлика између средњих вредности вршено је Студентовим t-тестом и тестом ANOVA. Критеријум за статистичку значајност биле су вредности $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$. За статистичку обраду података коришћени су софтверски програми SPSS и INSTAT.

РЕЗУЛТАТИ

Биохемијска испитивања вршена су на кортиконуклеарним блоковима сочива 101 оперисаног болесника са дијагнозом сенилне катаракте, и то 46 жена и 55 мушкараца. Просечна старост испитаника била је 72,5 година (SD=7,98).

Према степену зрелости катаракте, болесници су сврстани у две групе: са *cataracta senilis incipiens* (41 испитаник) и са *cataracta senilis matura* (60 испитаника). У првој групи била су 23 болесника са субкапсуларном катарактом, девет болесника са субкапсуларно-нуклеарном катарактом и девет са дијагнозом мешовите кортиконуклеарне катаракте. У другој групи било је 19 болесника са зрелом катарактом која је почела као субкапсуларна, 15 са зрелом катарактом која је почела као субкапсуларно-нуклеарна, 16 са зрелом катарактом која је почела као кортиконуклеарна и 10 болесника са дијагнозом зреле катаракте која је почела као кортикална.

У кортиконуклеарним блоковима сочива испитаника с почетном сенилном катарактом измерена је значајно већа концентрација и непротеинских (2,6±0,9 μmol/g; $p < 0,001$), и протеинских тиол-група (102,5±25,5 μmol/g; $p < 0,001$), у односу на кортиконуклеарне делове

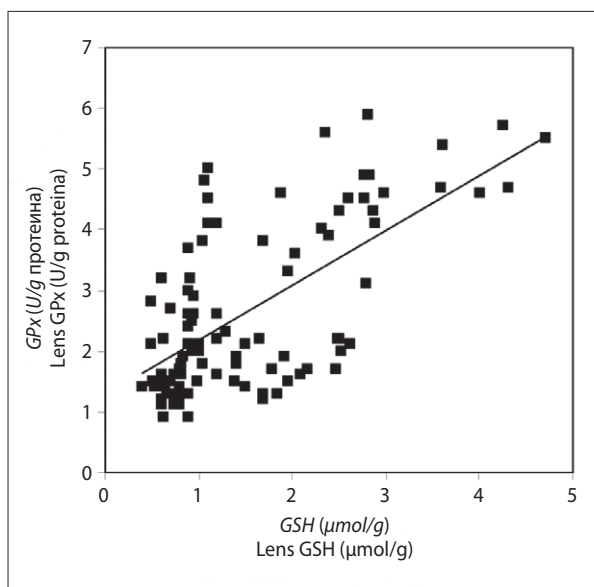
сочива са зрелом катарактом ($0,9 \pm 0,3 \mu\text{mol/g}$; $54,8 \pm 19,7 \mu\text{mol/g}$). Испитивањем добијених активности антиоксидантних ензима утврђена је значајно већа активност *GPx* ($3,4 \pm 1,5 \text{ U/g}$; $p < 0,001$), *GR* ($3,0 \pm 1,3 \text{ U/g}$; $p < 0,001$), као и *GST* ($2,4 \pm 1,1 \text{ U/g}$; $p < 0,001$) у кортиконуклеарним блоковима сочива с почетном сенилном катарактом.

Анализирањем односа концентрације непротеинских тиола и активности *GR* у кортиконуклеарним блоковима сочива пацијената са сенилном катарактом утврђена је значајна позитивна повезаност ($r = 0,672$; $p < 0,01$) (Графикон 1). Она је утврђена и између концентрације *GSH* и активности *GPx* ($r = 0,655$; $p < 0,01$) (Графикон 2), као и између концентрације непротеинских тиол-група и активности *GST* ($r = 0,607$; $p < 0,01$) (Графикон 3).

Измерене концентрације непротеинских и протеинских *-SH* група у кортиконуклеарним блоковима сочива с различитим типовима почетне катаракте дате су у табели 1. Утврђена је значајна разлика концентрације *GSH* ($p < 0,01$) и концентрације протеинских *-SH* група ($p < 0,01$), зависно од типа почетне катаракте. Значајно већа концентрација *GSH* је измерена код почетне субкапсуларне у односу на мешовиту субкапсуларно-нуклеарну ($p < 0,05$), као и у односу на кортиконуклеарни тип катаракте ($p < 0,01$). Такође, у кортиконуклеарним блоковима сочива с почетном субкапсуларном катарактом, концентрација протеинских *-SH* група је била значајно већа у односу на почетну субкапсуларно-нуклеарну ($p < 0,05$) и у односу на почетну мешовито-кортиконуклеарну катаракту ($p < 0,01$).

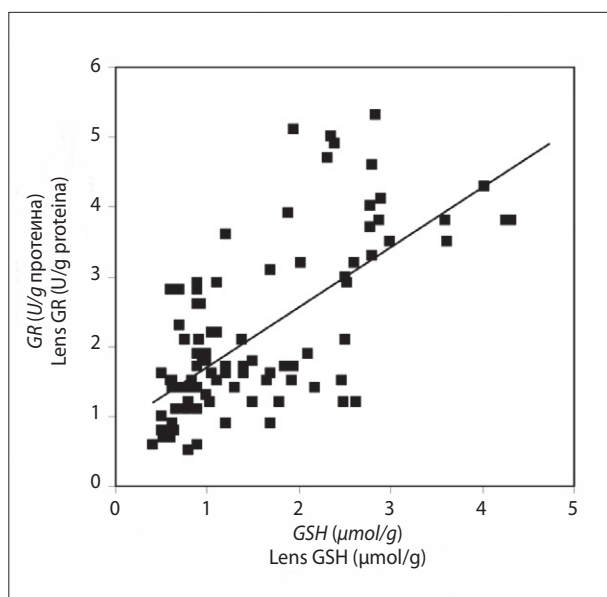
Просечне измерене активности антиоксидантних ензима у кортиконуклеарним блоковима сочива бо-

лесника с различитим типовима почетне катаракте приказане су у табели 2. Утврђена је значајно већа активност *GPx* код почетне субкапсуларне катаракте у односу на субкапсуларно-нуклеарну ($p < 0,001$) и у односу на почетну мешовито-кортиконуклеарну катаракту ($p < 0,001$). Такође, код почетне субкапсуларне катаракте измерене су значајно веће активности *GR* ($p < 0,001$) и *GST* ($p < 0,001$) у односу на почетну субкап-



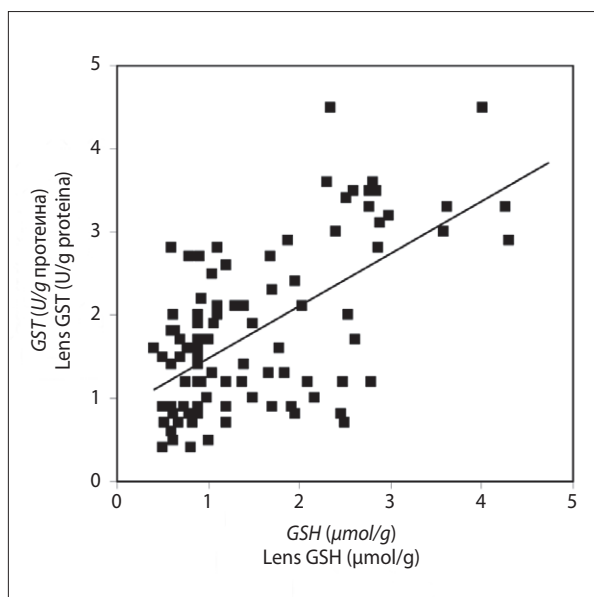
Графикон 2. Међусобни однос концентрације *GSH* и активности глутатион-пероксидазе (*GPx*) у кортиконуклеарним блоковима сочива са сенилном катарактом ($y = 0,0013 + 0,0009x$)

Graph 2. Relationship of concentrations *GSH* and glutathione peroxidase (*GPx*) activities in corticonuclear lens blocks with age-related cataract ($y = 0,0013 + 0,0009x$)



Графикон 1. Међусобни однос концентрације редукованог глутатиона (*GSH*) и активности глутатион-редуктазе (*GR*) у кортиконуклеарним блоковима сочива са сенилном катарактом ($y = 0,0009 + 0,0009x$)

Graph 1. Relationship of concentrations glutathione (*GSH*) and glutathione reductase (*GR*) activities in corticonuclear lens blocks with age-related cataract ($y = 0,0009 + 0,0009x$).



Графикон 3. Међусобни однос концентрације *GSH* и активности глутатион-S-трансферазе (*GST*) у кортиконуклеарним блоковима сочива са сенилном катарактом ($y = 0,0009 + 0,0006x$)

Graph 3. Relationship of concentrations *GSH* and glutathione S-transferase (*GST*) activities in corticonuclear lens blocks with age-related cataract ($y = 0,0009 + 0,0006x$)

Табела 1. Неензимски чиниоци антиоксидантне заштите у кортиконуклеарним блоковима сочива с почетном катарактом
Table 1. Nonenzymatic antioxidative defense factors in corticonuclear lens blocks with cataract incipiens

Параметар Parameter	Почетна субкапсуларна катаракта Cataract incipiens posterior subcapsular (N=23)	Почетна субкапсуларно-нуклеарна катаракта Cataract incipiens nuclear-subcapsular (N=9)	Почетна кортиконуклеарна катаракта Cataract incipiens cortical-nuclear (N=9)
<i>GSH</i> (μmol/g)	3.0±0.9	2.2±0.6*	1.8±0.4**
Протеинске -SH групе (μmol/g) Protein -SH group (μmol/g)	114.2±26.25	89.2±18.6*	85.8±10.8**

* $p<0.05$; ** $p<0.01$
N – број испитаника; *GSH* – редуковани глутатион
N – number of patients; *GSH* – glutathione reduced

Табела 2. Активности антиоксидантних ензима у кортиконуклеарним блоковима сочива с почетном катарактом
Table 2. Antioxidant enzymes activity in corticonuclear lens blocks with cataract incipiens

Параметар Parameter	Почетна субкапсуларна катаракта Cataract incipiens posterior subcapsular (N=22)	Почетна субкапсуларно-нуклеарна катаракта Cataract incipiens nuclear-subcapsular (N=9)	Почетна кортиконуклеарна катаракта Cataract incipiens cortical-nuclear (N=9)
<i>GPx</i> (U/g)	4.6±0.7	2.1±0.5*	1.6±0.2*
<i>GR</i> (U/g)	4.0±0.7	1.9±0.7*	1.6±0.3*
<i>GST</i> (U/g)	3.2±0.6	1.6±0.7*	1.1±0.3*

* $p<0.001$
GPx – глутатион-пероксидаза; *GR* – глутатион-редуктаза; *GST* – глутатион-S-трансфераза
GPx – glutathione peroxidase; *GR* – glutathione reductase; *GST* – glutathione S-transferase

Табела 3. Неензимски чиниоци антиоксидантне заштите у кортиконуклеарним блоковима сочива са зрелом катарактом
Table 3. Nonenzymatic antioxidative defense factors in corticonuclear lens blocks with cataract matura

Параметар Parameter	Зрела катаракта која је почела као субкапсуларна Cataract matura began as posterior subcapsular (N=19)	Зрела катаракта која је почела као субкапсуларно-нуклеарна Cataract matura began as nuclear subcapsular (N=15)	Зрела катаракта која је почела као кортиконуклеарна Cataract matura began as cortical-nuclear (N=16)	Зрела катаракта која је почела као кортикална Cataract matura began as cortical (N=10)
<i>GSH</i> (μmol/g)	1.0±0.2	0.8±0.2	0.8±0.3	0.9±0.2
Протеинске -SH групе (μmol/g) Protein -SH group (μmol/g)	59.9±16.6	58.0±20.8	48.2±21.9	50.7±18.3

Табела 4. Активности антиоксидантних ензима у кортиконуклеарним блоковима сочива са зрелом катарактом
Table 4. Antioxidant enzymes activity in corticonuclear lens blocks with cataract matura

Параметар Parameter	Зрела катаракта која је почела као субкапсуларна Cataract matura began as posterior subcapsular (N=19)	Зрела катаракта која је почела као субкапсуларно-нуклеарна Cataract matura began as nuclear subcapsular (N=15)	Зрела катаракта која је почела као кортиконуклеарна Cataract matura began as cortical-nuclear (N=16)	Зрела катаракта која је почела као кортикална Cataract matura began as cortical (N=10)
<i>GPx</i> (U/g)	3.4±0.9	1.9±0.6*	1.4±0.3	1.8±0.5
<i>GR</i> (U/g)	2.3±0.6	1.3±0.5*	1.1±0.5*	1.7±0.5**
<i>GST</i> (U/g)	2.0±0.5	1.1±0.4*	1.1±0.5*	1.6±0.7

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

суларно-нуклеарну ($p < 0,001$) и у односу на почетну кортиконуклеарну катаракту ($p < 0,001$).

У кортиконуклеарним блоковима сочива са зрелом сенилном катарактом анализом варијансе није утврђена значајна разлика измерених концентрација протеинских ($p = 0,111$), односно протеинских тиол-група ($p = 0,268$) (Табела 3).

У табели 4 су дате просечне измерене активности антиоксидантних ензима у кортиконуклеарним блоковима сочива са зрелом сенилном катарактом. Измерена је значајно већа активност GPx ($p < 0,001$) и активност GST ($p < 0,001$) у кортиконуклеарним блоковима сочива са зрелом катарактом, која је почела као субкапсуларна у односу на узорке код којих је катаракта почела као субкапсуларно-нуклеарна ($p < 0,001$), као мешовито-кортиконуклеарна ($p < 0,001$) и као кортикална ($p < 0,001$).

Испитивањем активности GR утврђена је значајна разлика ($p < 0,001$) у зависности од типа којим је катаракта почела. Значајно већа активност GR измерена је у кортиконуклеарним блоковима сочива са зрелом катарактом која је почела као субкапсуларна у односу на узорке где је катаракта почела као субкапсуларно-нуклеарна ($p < 0,001$), као мешовито кортиконуклеарна ($p < 0,001$) и као кортикална ($p < 0,05$), затим у кортиконуклеарним блоковима сочива са зрелом, започетом као кортиконуклеарна, у односу на узорке код којих је катаракта почела као кортикална ($p < 0,05$).

ДИСКУСИЈА

Истраживања о утицају реактивних кисеоникових врста на појаву и развој сенилне катаракте интензивно се раде последњих неколико деценија. Сенилна катаракта се испољава у позним годинама, па се процењује да би се трошкови операција смањили за 45% уколико би се појава овог обољења могла одложити за десет година [21].

Редуковани глутатион (GSH) у сочиву има улогу у заштити тиол-група протеина сочива и као супстрат ензима GPx и GST [13]. Протеини који садрже тиол-групе су значајни за нормалну функцију епитела сочива, тј. ензима $Na-K-ATP$ -азе, чиме утичу на ћелијску пропустљивост. Однос $GSH/GSSG$ је нормално висок у сочиву и другим ткивима ока захваљујући глутатион-редокс циклусу, који је локализован у епителу сочива и површинском кортексу [14]. Мембрана сочива је непропустљива за GSH , али је пропустљива за његов оксидовани облик ($GSSG$), чија је концентрација у сочиву последично ниска. GSH , GPx , GR и $NADPH^+H^+$ чине антиоксидантни систем глутатиона, у којем су GR и $NADPH^+H^+$ неопходни за редукцију оксидованог глутатиона и регенерацију GSH . Анализом измерених концентрација GSH у кортиконуклеарним блоковима сочива болесника са сенилном катарактом утврђена је значајно већа концентрација код почетне ($2,6 \pm 0,9 \mu\text{mol/g}$) у односу на зrelu катаракту ($0,9 \pm 0,3 \mu\text{mol/g}$) ($p < 0,001$). Ови резултати су у складу с налазима других

истраживача који су показали да се ниво редукованог глутатиона у сочиву смањује с развојем катаракте [22, 23], као и да се с напредовањем катаракте ка зрелој смањује активност GR и $NADPH^+H^+$ зависних ензима пентозофосфатног пута. Овакве промене су вероватно одраз оксидационих процеса, појачаних стварањем токсичних производа липидне пероксидације [8, 9, 12], у односу на ослабљени антиоксидантни капацитет сочива захваћених катарактом. Тачан механизам смањења концентрације GSH у сочиву захваћеном катарактом још није довољно познат. Нека објашњења су да се GSH , као главни представник непротеинских тиола, укључује и троши у оксидо-редукционим процесима у условима вишка оксидисаних супстрата. Могући разлог потрошње GSH током оксидативног стреса јесте његова конверзија у оксидовани облик, који се даље конјугује с протеинским тиол-групама, што доводи до стварања протеин- GSH дисулфидних веза. Ово формирање дисулфидних веза између протеина (структурних и мембранских) сочива и глутатиона током развоја катаракте доводи до потрошње GSH .

Формирање протеин-тиол дисулфидних веза је процес преко којег се протеински тиоли конјугују с непротеинским тиол-групама, преко дисулфидних веза, што доводи до стварања производа типа протеин- $S-S-R$. GSH може бити R , цистеин или цистеамин. Овај процес се одвија неензимски и откривен је у многим ткивима људског организма [14]. Везу типа протеин- $S-S-GSH$ први је открио у катарактном сочиву Хардинг (*Harding*) са сарадницима 1970. године, док се протеин- $S-S$ -цистеамин најчешће налази у сочивима захваћеним катарактом код старијих људи. Везе типа протеин- $S-S-GSH$ се чешће стварају с протеинима који су растворљиви у води, док продукти протеин- $S-S$ -цистеин настају с протеинима који нису хидросолубилни. Разлози који доводе до конјугације непротеинских тиола с протеинима су недовољно познати и, ради њиховог упознавања, рађена су бројна истраживања на сочивима животиња. Тако је излагање сочива пацова већим концентрацијама H_2O_2 изазвало смањење концентрације GSH и повећање количине протеин- $S-S-GSH$ производа. Ове промене прати и смањење концентрације хидросолубилних протеина, повећање протеина нерастворљивих у води и појава замућености сочива [14].

Могући разлог за смањену количину GSH у сочивима испитаника са сенилном катарактом је и мањак хексозомонофосфатног шанта, одговорног за синтезу $NADPH^+H^+$, који је нужен за функцију GR [13].

Мања концентрација GSH у сочивима код којих је катарактом захваћен нуклеарни део сочива (Табела 1) може се објаснити чињеницом да је и у здравом сочиву концентрација GSH мања у нуклеарном делу сочива у односу на епител и кортикални део. Подаци из литературе [13] говоре да је концентрација GSH око 80% нижа у нуклеусу у поређењу с кортикалним делом сочива, а да ова разлика постаје још израженија с годинама живота [24]. Свини (*Sweeney*) и сарадници [25] први су указали на стварање тзв. баријере у хуманом

сочиву изазване старошћу, која спречава миграцију *GSH* из кортикалног дела сочива ка нуклеусу, што може бити потенцијални иницијални фактор за појаву сенилне катаракте код људи. Такође, утврђено је да је активност ензима хексозомонофосфатног шанта, ензима глукозо-6-фосфат дехидрогеназе, чак 90% нижа у нуклеусу сочива у односу на кортекс, док су активност *GR* и ниво $NADPH^+H^+$ за 50% нижи у нуклеарном делу сочива. Низак ниво антиоксидантне заштите у нуклеусу сочива чини га посебно осетљивим на оксидативна оштећења и појаву катаракте.

Претпоставља се да се с годинама живота смањује и синтеза *GSH* у сочиву, тачније смањује се активност ензима γ -глутамил-цистеин синтетазе, неопходног за синтезу глутатиона, што може бити једна од предиспозиција за развој катаракте [25, 26, 27].

Значајно већа концентрација укупних протеинских тиол-група измерена је у сочивима с почетном сенилном катарактом ($102,5 \pm 25,5 \mu\text{mol/g}$) у односу на сочива са зрелом катарактом ($54,8 \pm 19,7 \mu\text{mol/g}$) ($p < 0,001$). Током развоја сенилне катаракте прогресивно се смањује количина тиол-група у кристалинима, као резултат „одвијања“ ланаца макромолекула протеина и последичне оксидације дисулфидних веза. Ово смањење концентрације протеинских $-SH$ група у старијим сочивима зависи од расположивости *GSH* и *GSH*-зависних ензима. Неки аутори су утврдили значајну повезаност мање концентрације протеинских $-SH$ група и веће концентрације карбонила, насталих као последица оксидативног оштећења сочивних протеина, у сочивима изложеним акутном оксидативном стресу и последичној повећаној производњи слободних радикала [6].

Мембранске протеинске тиол-групе епителних ћелија сочива, које су важне за регулацију транспорта јона, веома су осетљиве на оксидативни напад, нарочито када је ниво унутарћелијског *GSH* смањен. Оптимална мембранска функција епителних ћелија сочива зависи од редукованог стања протеинских $-SH$ група. Губитак мембранских $-SH$ група и последично повећање мембранске пропустљивости, које настаје као последица оксидативног оштећења, вероватно је укључено у развој катаракте.

Информациона РНК за синтезу *GPx* је откривена у хуманом цилијарном епители, одакле се лучи у очну воду [28]. Физиолошки значај овог ензима је уклањање H_2O_2 , органских и фосфолипид-хидропероксида. H_2O_2 може у присуству метала да изазове процес липидне пероксидације, па се сматра да *GPx* има значајну улогу у инхибицији почетног стадијума пероксидације липида ћелијских мембрана. Редукција H_2O_2 у воду глутатионом катализована је глутатион-пероксидазом, а ресинтеза *GSH* из оксидованог облика је катализована глутатион-редуктазом, при чему је неопходан $NADPH^+H^+$ настао у пентозном путу угљених хидрата [29]. Резултати других истраживања такође показују да је у сочиву особа са сенилном катарактом активност *GPx* значајно смањена у поређењу са здравим сочивима [8]. Кинетичка испитивања *GPx* показала

су да липидни хидропероксиди постижу zasiћеност ензима већ при концентрацији од око 1 mmol , тј. да се *Km GPx* постиже при концентрацији липидних хидропероксида од $0,434 \text{ mmol}$ [8]. Због оваквих кинетичких својстава, активност *GPx* је вероватно заустављена код сенилне катаракте производима пероксидације липида принципом некомпетитивне инхибиције. Смањена активност *GPx* у катарактном сочиву може бити и последица смањене количине расположивог *GSH* или функционалне инактивације ензимских молекула, насталих као резултат структурних промена условљених липидном пероксидацијом. Сочива са сенилном катарактом садрже више липидних пероксида у очној водици и у самом ткиву сочива због смањене детоксикационе способности, условљене смањеном количином *GSH* и смањеном активношћу *GPx*.

Глутатион-S-трансфераза (*GST*) обухвата породицу мултифункционалних ензима чија је најважнија улога у процесима детоксикације, коју остварују катализујући конјугацију глутатиона с великим бројем електрофилних токсина [30]. Највећа активност *GST* је у кортикалном делу здравог сочива, док је много мања активност овог ензима у нуклеусу сочива [31]. С обзиром на функцију *GST*, да каталише реакције конјугације производа липидне пероксидације са *GSH*, чиме се смањују токсичност електрофилних једињења и њихова реактивност према нуклеофилним групама у биолошким макромолекулама, логично је да је активност поменутог ензима већа код инципијентне катаракте, јер је на почетку развоја катаракте најинтензивнији процес пероксидације липида, који је или сам покретач процеса катарактогенезе, или је покренут стварањем реактивних кисеониконевих врста, а даље својом пропагацијом утиче на промене у сочиву. Вероватно је да су, како процес катарактогенезе напредује, промене структура сочива све израженије, долази до исцрпљивања антиоксидантних компоненти, од којих је *GSH* најважнији. Тиме се смањује и количина расположивог *GSH*, који је неопходан за функцију ензима *GST*, па је и активност самог ензима значајно смањена код зреле катаракте ($2,4 \pm 1,1 \text{ U/g}$; $1,4 \pm 0,7 \text{ U/g}$; $p < 0,001$). Током испитивања активности *GST* у сочивима захваћеним катарактом група аутора је приказала да је активност *GST* сочива највећа у старосној групи од 60. до 64. године, а да се значајно смањује у сочивима особа старијих од 70 година [31].

Анализирањем активности *GR* утврђена је значајно већа активност у сочивима болесника с почетном ($3,0 \pm 1,3 \text{ U/g}$; $p < 0,001$) у односу на сочива са зрелом сенилном катарактом ($1,6 \pm 0,7 \text{ U/g}$). Ови резултати су у складу с подацима које су објавили други истраживачи након упоређивања активности *GR* у катарактним сочивима и непромењеним сочивима особа старије животне доби [23]. *GR* има главну улогу у одржавању тиол-група у сочиву, што је вероватно најважнија улога овог ензима у одржавању провидности сочива. Могуће је да слабија активност *GR* у односу на нормалне активности може бити један од узрока поремећаја провидности сочива.

ЗАКЉУЧАК

Утврђена значајна позитивна корелација између концентрације *GSH* и активности ензима глутатион-пероксидазе, глутатион-редуктазе и глутатион-*S*-трансферазе указује на значајну антиоксидантну улогу редуктованог глутатиона у испитиваним кортиконуклеарним блоковима сочива. Измерена мања концентрација *GSH*, као и активност антиоксидантних ензима, нарочито код катаракте с нуклеарном компонентом, вероватно указују на одговор сочивног ткива на пове-

ћани интензитет оксидативних промена током развоја катаракте. Ово такође показује да је нарушена оксидативна равнотежа у кортиконуклеарним блоковима катарактних сочива и да *GSH* и *GSH*-зависни ензими антиоксидантног система немају способност потпуне елиминације оксидативних фактора и превенције реакција пероксидације током развоја сенилне катаракте. Добијени резултати подржавају хипотезу да смањење антиоксидантног система одбране у старијим сочивима, уз веће стварање штетних оксидативних производа, могу бити значајни током развоја сенилне катаракте.

ЛИТЕРАТУРА

- Vinson JA. Oxidative stress in cataracts. *Pathophysiology*. 2006; 13(3):151-62.
- Spector A, Wang GM, Wang RR, Li WC, Kleiman Nj. A brief photochemically induced photooxidative insult causes irreversible lens damage and cataract. *Mechanism of action*. *Exp Eye Res*. 1995; 60(5):483-93.
- Davies MJ, Truscott RJ. Photo-oxidation of protein and its role in cataractogenesis. *J Photochem Photobiol B: Biology*. 2001; 63(1-3):114-25.
- Babizhayev MA, Costa BE. Lipid peroxide and reactive oxygen species generating systems of the crystalline lens. *Biochim Biophys Acta*. 1994; 1225(3):326-7.
- Andley UP. Crystallins in the eye: function and pathology. *Prog Retin Eye Res*. 2007; 26(1):78-98.
- Boscia F, Grattagliano I, Vendemiale G, Micelli-Ferrari T, Altomare E. Protein oxidation and lens opacity in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41(9):2461-5.
- MacCoss MJ, McDonald WH, Saraf A, Sadygov R, Clark JM, Tasto JJ, et al. Shotgun identification of protein modifications from protein complexes and lens tissue. *Proc Nat Acad Sci*. 2002; 99(12):7900-5.
- Babizhayev MA. Failure to withstand oxidative stress induced by phospholipid hydroperoxides as a possible cause of the lens opacities in systemic diseases and ageing. *Biochim Biophys Acta*. 1996; 1315(2):87-99.
- Donma O, Yorulmaz E, Pekel H, Suyugül N. Blood and lens lipid peroxidation and antioxidation status in normal individuals, senile and diabetic cataractous patients. *Curr Eye Res*. 2002; 25(1):9-16.
- Choudhary S, Srivastava S, Xiao T, Andley UP, Srivastava SK, Ansari NH. Metabolism of lipid derived aldehyde, 4-hydroxynonenal in human lens epithelial cells and rat lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44(6):2675-82.
- Žorić L. Parameters of oxidative stress in the lens, aqueous humor and blood in patients with diabetes and senile cataracts. *Srp Arh Celok Lek*. 2003; 131(3-4):137-42.
- Kisić B, Mirić D, Žorić L, Dragojević I, Stolić A. Uloga lipidne peroksidacije u patogenezi senilne katarakte. *Vojnosanit Pregl*. 2009; 66(5):371-5.
- Giblin FJ. Glutathione: a vital lens antioxidant. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2000; 16(2):121-35.
- Lou MF. Thiol regulation in the lens. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2000; 16(2):137-48.
- Yu H, Liu J, Lui X, Zang T, Luo G, Shen J. Kinetic studies on the glutathione peroxidase, activity of selenium-containing glutathione transferase. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2005; 141(3):382-9.
- Dacie JV, Lewis SM. *Practical Haematology: Estimation of Reduced Glutathione (GSH)*. 6th ed. London: Churchill Livingstone; 1984. p.168-70.
- Jocelyn PC. Spectrophotometric Assay of Thiols. *Methods Enzymol*. 1987; 143:44-67.
- Chin PTY, Stults FH, Tapell AL. Purification of rat lung soluble glutathione peroxidase. *Biochem Biophys Acta*. 1976; 445:558-66.
- Glatzle D, Vuillenmir JP, Weber F, Decker K. Glutathione reductase test with whole blood – a convenient procedure for the assessment of the riboflavine status in humans. *Experientia*. 1974; 30(6):565-638.
- Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione-S-transferases. *J Biol Chem*. 1974; 249:7130-4.
- Taylor A, Jacques PF, Epstein EM. Relations among aging, antioxidant status, and cataract. *Am J Clin Nutr*. 1995; 62(Suppl):1439-47.
- Gartaganis SP, Georgakopoulos CD, Patsoukis NE, Gotsis SS, Gartaganis VS, Georgiou CD. Glutathione and lipid peroxide changes in pseudoexfoliation syndrome. *Curr Eye Res*. 2005; 30(8):647-51.
- Yan H, Harding JJ, Xing K, Lou MF. Revival of glutathione in human cataractous and clear lens extracts by thioredoxin and thioredoxin reductase, in conjunction with α -crystallin or thioltransferase. *Curr Eye Res*. 2007; 32(5):455-63.
- Truscott RJW. Age-related nuclear cataract: a lens transport problem. *Ophthalmic Res*. 2000; 32:185-94.
- Sweeney MH, Truscott RJ. An impediment to glutathione diffusion in older normal human lenses: a possible precondition for nuclear cataract. *Exp Eye Res*. 1998; 67(5):587-95.
- Michael R, Bron AJ. The ageing lens and cataract: a model of normal and pathological ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011; 366(1568):1278-92.
- Rachdan D, Lou MF, Harding JJ. Glutathione reductase from human cataract lenses can be revived by reducing agents and by a molecular chaperone, α -crystallin. *Curr Eye Res*. 2005; 30(10):919-25.
- Coca-Prados M, Escribano J, Ortego J. Differential gene expression in the human ciliary epithelium. *Prog Retin Eye Res*. 1999; 18(3):403-29.
- Linetsky M, Chemoganskiy VG, Hu F, Ortwerth BJ. Effect of UVA light on the activity of several aged human lens enzymes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44(1):264-74.
- Wang L, Chen Y, Sternberg P, Cai J. Essential roles of the PI3 kinase/Akt pathway in regulating Nrf2-dependent antioxidant functions in the RPE. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49(4):1671-8.
- Sireesha R, Laxmi SG, Mamata M, Reddy PY, Goud PU, Rao PV, et al. Total activity of glutathione-S-transferase (GST) and polymorphisms of GSTM1 and GSTT1 genes conferring risk for the development of age related cataracts. *Exp Eye Res*. 2012; 98:67-74.

Reduced Glutathione Level and GSH-Dependent Enzyme Activities in Corticonuclear Blocks of Lenses in Patients with Senile Cataract

Bojana Kisić¹, Dijana Mirić¹, Lepša Žorić², Aleksandra Ilić³, Ilija Dragojević¹

¹Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine, Priština, Settlement Kosovska Mitrovica;

²Clinic for Eye Diseases, Faculty of Medicine, Priština, Settlement Kosovska Mitrovica;

³Institute of Preventive Medicine, Faculty of Medicine, University of Priština, Settlement Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Introduction Reduced compound glutathione (GSH) in the lens has the function to protect the thiol group of lens proteins, and as a substrate of glutathione peroxidase (GPx) and glutathione S-transferase (GST). Protein containing thiol groups is significant for the normal function of lens epithelium, i.e. enzymes Na-K-ATP-ase, thus influencing cell permeability. The relationship GSH/GSSG (oxidized glutathione) is normally high in the lens and other ocular tissue owing to the glutathione-redox cycle, which is localized in the lens epithelium and cortex surface.

Objective The aim of the study was to investigate non-enzymic factors of the antioxidant protection of non-protein and protein thiol, as well as to determine glutathione-dependent enzyme activity in the corticonuclear blocks of lenses in patients with senile cataract.

Methods Biochemical studies of lens were carried on 101 patients with senile cataract. According to cataract maturity degree, the patients were classified into two groups: senile

incipient cataract (N=41) and mature senile cataract (N=60). GSH concentration was determined by Ellman's reagent. GPx activity was assayed with cumene hydroperoxide, and that of glutathione S-transferase by follow-up of glutathione conjugation and 1-chloro-2,4-dinitrobenzene rates.

Results A significantly higher GSH concentration was found in the corticonuclear blocks of lenses with initial as related to mature cataract ($p < 0.001$). The activity of enzyme GPx and GST was considerably higher in the corticonuclear blocks of lenses with initial cataract ($p < 0.001$). With cataract progression, the quantity of available GSH, necessary for GPx and GST functioning, declined, so that the activity of these enzymes was also significantly decreased in mature cataract.

Conclusion The determined lower GSH concentration and antioxidant enzyme activity in corticonuclear blocks of lenses, particularly in cataract with a nuclear component, indicate the weakened antioxidant response of lens tissue during the development of senile cataract.

Keywords: cataract; oxidative stress; glutathione; antioxidants

Примљен • Received: 23/02/2011

Прихваћен • Accepted: 22/03/2011

Predictive Value of Non-invasive Parameters in Patients with Left Ventricular Hypertrophy during a Five-Year Follow-up Period

Dragan Djordjević^{1,2}, Ivan Tasić^{1,2}, Bojana Stamenković^{1,2}

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

²Institute for Treatment and Rehabilitation "Niška Banja", Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction Regardless of other known factors, left ventricular hypertrophy is considered to be a significant factor which correlates with the risk of cardiovascular complications. In practice, it is very important to predict the outcome for every patient at the beginning of the treatment.

Objective The aim of the study was to follow the predictive value of non-invasive parameters obtained at the beginning of the study in patients with essential arterial hypertension and left ventricular hypertrophy who were treated by regular therapy through a five year follow-up period.

Methods Ninety patients (average age 55) with essential hypertension and left ventricular hypertrophy were examined. All patients were studied at baseline after temporary discontinuation of previous antihypertensive therapy. The follow-up period started at the baseline examination and lasted for five years. Adverse cardiovascular events occurred in 15 (16.7%) patients.

Results Non-invasive parameters were tested by stepwise multiple regression analysis. Three examined parameters had predictive value: QTc interval dispersion ($\beta=0.325$, $p=0.001$), septal wall thickness ($\beta=0.294$, $p=0.003$) and low increase of the heart rate during exercise testing ($\beta=-0.202$, $p<0.04$). For this model, adjusted R square=0.203; $F_{3,84}=8.406$, $p<0.0001$.

Conclusion In spite of regular medical treatment, patients with larger QTc dispersion, greater septum thickness and lower increase of heart rate during exercise testing showed worse outcome through the follow-up period. These patients should be recognized as early as possible and treated more aggressively.

Keywords: arterial hypertension; left ventricular hypertrophy; predictive value

INTRODUCTION

Regardless of other known factors, left ventricular hypertrophy (LVH) is considered to be a significant factor which correlates the risk of cardiovascular complications [1]. The evidence shows that, after hypertensive treatment, the regression of LVH is accompanied by improvement in prognosis [2, 3]. LVH is multifactorial state and other risk factors may be the causes of adverse cardiovascular events during hypertensive condition. It is very difficult to achieve the target level of blood pressure in real patients, since different groups of medications have different potential to change left ventricular mass. In practice, it is of utmost importance to predict the outcome for every patient at the beginning of the treatment and, if necessary, start with more aggressive treatment in order to achieve the best prognosis.

OBJECTIVE

The aim of the study was to follow the predictive value of non-invasive parameters obtained at the beginning of the study in patients with essential arterial hypertension and LVH, who were treated by regular therapy, through a five year follow-up period.

METHODS

Population study

Patients were prospectively recruited from the Department for Treating High Blood Pressure at the Institute for Treatment and Rehabilitation "Niška Banja" based on the type of echocardiographic LVH. Ninety patients (average age: 55.2 ± 8.3 ; 56 male and 34 female) with essential hypertension and LVH (35 patients with concentric LVH, 35 with eccentric LVH and 20 patients with septal LVH), and without cardiovascular and cerebrovascular adverse events were examined. The diagnosis of hypertension in the patients without therapy was established by at least three measurements at rest and in other circumstances. As for the patients who have never been treated, blood pressure higher than 140/90 mmHg is considered to be hypertension. All patients were studied at baseline, after discontinuation of previous antihypertensive therapy. The follow-up period started at the baseline examination and lasted for five years. Treatment was individualized and based on patients' lifestyle and pharmacological measures. The aim was to achieve blood pressure $<140/90$ mmHg. Therapy included diuretics, β -blockers, ACE inhibitors, calcium channel blockers and $\alpha 1$ -blockers, alone or combined,

Correspondence to:

Dragan ĐORĐEVIĆ
27. marta 32/17, 18000 Niš
Serbia
nikaca@sbb.rs

while antihypertensive drugs were most frequently used. During the period of treatment and follow-up, all adverse events were verified by a medical expert in the field of cardiovascular diseases in the office of the Institute.

Exclusion criteria in this study were the following: secondary and malignant hypertension, valvular, coronary, or primary myocardial disease, serum creatinine $>177 \mu\text{m/L}$, age >74 years, poor exercise capacity as a result of lung disease or musculoskeletal problems, complete right or left bundle branch block, previous myocardial infarction, Wolff-Parkinson-White syndrome, atrial fibrillation and low left ventricular systolic function ($\text{EF} < 50\%$).

All patients were examined by means of echocardiography (two independent examiners Acuson-Sequoia), exercise testing, 24 hour ambulatory blood pressure monitoring, and QTc interval dispersion.

Electrocardiographic examination

Standard 12-lead ECG was recorded at 25 mm/s and 1 mV/cm calibration (EKG-300, EI Niš). LVH was determined by Lyon-Sokolow score and Cornell product. LVH was determined by Lyon-Sokolow score as $\text{SV1} + \text{RV5}/\text{V6} > 38 \text{ mm}$, and by Cornell product as $\text{SV3} + \text{RaVL} \times \text{QRS duration} \geq 2.440 \text{ mm} \times \text{ms}$ [4]. The QT intervals were measured on all possible leads. The mean of three complexes was taken as the QT interval for each lead. The QT intervals were measured from the onset of the QRS complex to the end of the T wave, which is defined as the return to the T-P baseline. In case the U waves were present, the QT interval was measured to the nadir of the curve between T and U waves. The leads with unclear T wave were excluded. The minimum number of valuable leads was 11 leads. The QT intervals were also corrected (QTc) for the known effect of heart rate using Bazett's formula ($\text{QTc} = \text{QT}/(\text{RR})^{1/2}$). The QTc dispersion (QTcd) was calculated as the difference between the maximum QTc interval and minimum QT interval in each subject [5].

Echocardiographic examination

Echocardiography was performed by means of Acuson Sequoia sonographic recorder with 3.5 MHz transducer, in a modified left lateral decubitus position with the head angled at 30° from the horizontal. M-mode, 2-dimensional image and Doppler examination were performed in all standard positions of the transducer. Transmitral flow velocity was used to quantify left ventricular diastolic function. The sample volume was placed at the tip of the mitral valve leaflets in a four-chamber apical view. Peak of the early diastolic velocity (E-wave), peak of the late diastolic velocity (A-wave), E/A ratio and early filling deceleration time were measured. M-mode images were obtained from the long-axis parasternal view at the level of the tips of the mitral valve leaflets. Measurements of septal wall thickness (SWT), posterior wall thickness (PWT), and left ventricular internal dimension (LVID) were performed at the peak of the R

wave in accordance with Penn convention. Left ventricular mass index (LVMI) (in g/m^2) was calculated as: $\text{LVMI} = (1.04[(\text{SWT} + \text{PWT} + \text{LVID})^3 - (\text{LVID})^3] - 13.6) / \text{Body Surface Area}$. Cut-off values for the presence of LVH were taken as $\geq 110 \text{ g}/\text{m}^2$ for women and $\geq 134 \text{ g}/\text{m}^2$ for men [6].

Concentric remodeling of left ventricle is characterized by thickened ventricular walls in patients with normal LVMI and with small end-diastolic diameter [1]. Relative wall thickness (RWT) was calculated by doubling PWT and dividing it by end-diastolic diameter. Disproportionate septal LVH was determined by $\text{SWT}/\text{PWT} \geq 1.3$ ratio. Concentric LVH was determined by $\text{RWT} \geq 0.45$, and $\text{SWT}/\text{PWT} < 1.3$ ratio. Eccentric LVH was determined by $\text{RWT} < 0.45$ and $\text{SWT}/\text{PWT} < 1.3$ ratio. M-mode image (long-axis parasternal view) was used for measuring left atrial size. Left ventricular volumes used to estimate ejection fraction (EF) were determined by Teichholz method [7].

Examination by exercise testing

Exercise testing was performed according to standard Bruce protocol. Exercises were terminated after achieving the target heart rate which is based on 85% of the age predicted maximum heart rate, limiting chest discomfort, participant request, dyspnea, fatigue, leg discomfort, excessive increase ($>250 \text{ mmHg}$) or decrease ($>10 \text{ mmHg}$ from resting) of the systolic blood pressure, $>1 \text{ mm}$ of ST segment depression and repetitive ventricular ectopy. Increase of heart rate during exercise testing was defined as the difference between the maximum achieved heart rate at the end of exercise testing and heart rate at the beginning of exercise testing (beat/minute) divided by duration of exercise testing (minute). Double product at the beginning (DP min) and at the end (DP max) of the exercise testing was calculated by multiplying systolic blood pressure by heart rate.

Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring

Twenty-four hour ambulatory systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) monitoring was performed by Del Mar Avionics, Irvine, California equipment (model P-VA and P6). Blood pressure recordings were made every 15 minutes between 7 AM and 11 PM and every 30 minutes between 11 PM and 7 AM. Data were edited by omitting all readings presumed to be erroneous, including readings of 0, DBP readings of more than 160 mmHg or less than 50 mmHg, SBP readings of more than 260 or less than 80 mmHg, and all readings where the difference between SBP and DBP was less than 10 mmHg.

Statistical analyses

Data were analyzed with SPSS release 12.0 (SPSS Inc.). Quantitative variables were presented as means $\pm$ standard

deviation, while qualitative variables were presented as percentages. Mean values were compared between groups by means of Student's t-test. Proportions were compared by χ^2 tests. Multiple regression analyses were performed using a stepwise elimination procedure. A 2-tailed $p < 0.05$ was considered significant for all tests.

RESULTS

Baseline characteristics of the examined patients are shown in Table 1. Analysis of adverse cardiovascular events was performed after exactly five years for each patient, except for the one who suddenly died after three years and seven months. Adverse cardiovascular events occurred in 15 (16.7%) patients. Three of them had myocardial infarction, five patients suffered from cerebrovascular insult, six patients had angina pectoris (positive exercise testing) and one died during coronary revascularization. All patients were divided in two groups according to the persistence of adverse cardiovascular events (Table 1). There were no differences in baseline parameters between two examined groups.

Parameters of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with and without adverse cardiovascular events, are shown in Table 2. Parameters of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring showed no statistically significant differences between the examined groups.

Table 1. Baseline characteristics of examined population

Characteristics	All (N=90)	Group without cardiovascular events (N=75)	Group with cardiovascular events (N=15)
Gender (male/female)	56/34	45/30	11/4
Age (years)	55.2±8.3	55.6±8.0	53.0±9.6
Body surface area (m ²)	1.96±0.20	1.96±0.20	1.94±0.16
Body Mass Index (kg/m ²)	28.8±3.8	28.8±3.7	29.0±4.1
Duration of hypertension (years)	12.0±7.7	11.8±7.8	12.8±7.6
Smoking (number/%)	34/37.8	28/37.3	6/40.0
Hyperlipidemia (number/%)	20/22.2	16/21.3	4/26.7
Diabetes mellitus (number/%)	8/8.9	6/8	2/13.3
Therapy	Beta-blockers	61/67.8	52/69.3
	ACE inhibitors	73/81.1	60/80.0
	Calcium channel blockers	48/53.3	41/54.7
	Diuretics	56/62.2	45/60.0

Data are mean ± standard deviation.

Lyon-Sokolow score was more frequent in the group with new cardiovascular events than in the group without cardiovascular events ($p < 0.05$; Table 3). As for the presence of positive Cornell product for LVH, there was no statistical difference between the two groups. QTc interval was statistically equal in both groups. The QTc interval dispersion was larger in the group with cardiovascular events than

Table 2. Parameters of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with and without adverse cardiovascular events

Parameters	All (N=90)	Group without cardiovascular events (N=75)	Group with cardiovascular events (N=15)
Average 24-hour SBP (mmHg)	139.3±12.2	139.0±17.4	141.0±16.4
Average 24-hour DBP (mmHg)	86.4±10.7	85.9±10.4	89.1±11.7
Morning SBP (mmHg)	141.4±23.9	141.3±23.9	141.7±24.8
Morning DBP (mmHg)	87.5±13.5	87.0±13.5	90.1±13.8
SD SBPD (mmHg)	15.3±3.8	15.5±4.0	15.4±2.6
SD SBPN (mmHg)	11.7±4.7	11.5±4.7	12.8±5.1
SD DBPD (mmHg)	11.8±2.9	11.8±3.0	11.6±2.5
SD DBPN (mmHg)	10.3±3.2	10.3±3.2	10.3±3.4
PFSBP (%)	7.9±9.2	8.5±8.8	3.2±10.3
PFDBP (%)	9.9±10.5	10.3±10.6	7.9±10.4

Data are mean ± standard deviation.

SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; SD SBPD – standard deviation of systolic blood pressure during the day; SD SBPN – standard deviation of systolic blood pressure during the night; SD DBPD – standard deviation of diastolic blood pressure during the day; SD DBPN – standard deviation of diastolic blood pressure during the night; PFSBP – percent of fall systolic blood pressure; PFDBP – percent of fall diastolic blood pressure

Table 3. Electrocardiographic parameters in examined groups

Parameters	All (N=90)	Group without cardiovascular events (N=75)	Group with cardiovascular events (N=15)	p
LVH – Lyon-Sokolow score	14 (15.5%)	9 (12%)	5 (33.3%)	<0.05
LVH – Cornell product	20 (22.2%)	14 (18.7%)	6 (40.0%)	NS
QTc interval	420.4±23.1	419.5±24.0	424.7±17.4	NS
QTc interval dispersion	59.5±21.2	56.5±20.2	74.5±20.2	<0.01

Data are mean ± standard deviation.

LVH – left ventricular hypertrophy

Table 4. Echocardiographic parameters in examined groups

Parameters	All (N=90)	Group without cardiovascular events (N=75)	Group with cardiovascular events (N=15)	p
LVID (mm)	52.9±4.6	53.0±4.4	52.6±6.1	NS
SWT (mm)	13.7±2.5	13.4±2.3	15.4±3.1	<0.05
PWT (mm)	11.8±1.2	11.6±1.1	12.5±1.3	<0.05
LVM (g)	337.2±74.0	329.6±68.6	380.7±87.8	<0.05
LVMI (g/m ²)	172.3±32.4	167.9±29.3	194.0±38.7	<0.05
RWT	0.45±0.06	0.44±0.06	0.49±0.09	<0.05
EF (%)	65.7±6.1	65.8±5.8	65.1±7.5	NS
LA (mm)	40.0±5.2	39.5±4.5	42.3±7.4	NS
E/A	1.0±0.28	1.00±0.27	1.01±0.34	NS

Data are mean ± standard deviation.

LVID – left ventricular internal dimension; SWT – septal wall thickness; PWT – posterior wall thickness; LVM – left ventricular mass; LVMI – left ventricular mass index; RWT – relative wall thickness; EF – ejection fraction; LA – left atrium; E/A – early transmitral velocity/late transmitral velocity

Table 5. Parameters from exercise testing in examined groups

Parameters	All (N=90)	Group without cardiovascular events (N=75)	Group with cardiovascular events (N=15)	p
METs	6.6±2.5	6.5±2.5	6.9±2.4	NS
SHR	62 (68.9%)	50 (66.7%)	12 (80%)	NS
RHR	11.8±6.4	12.4±6.7	8.8±4.0	<0.01
Maximal DP	277.7±53.3	280.2±52.9	264.9±55.5	NS
Minimal DP	125.8±25.9	124.2±23.7	133.6±35.1	NS
Delta DP	152.0±56.4	156.2±55.2	131.3±59.8	NS

Data are mean ± standard deviation.

METs – metabolic equivalents; SHR – submaximal heart rate; RHR – rise of heart rate; DP – double product

without them ($p<0.01$). As for electrocardiographic parameters, there was no difference between the two groups.

Both groups had statistically equal end-diastolic left ventricular diameter (Table 4). Diastolic wall thickness of interventricular septum, as well as PWT and RWT, were greater in the group with cardiovascular events than in the group without them ($p<0.05$). Left ventricular mass and LVMI were larger as well. As far as EF, size of LA and diastolic function are concerned, there was no statistical difference between the two groups.

Both groups showed equal physical effort tolerance (Table 5). As for the percentage of the achieved 85% of maximum heart rate there was no difference between the groups. Heart rate raise during each minute of exercise testing was lower in the group with cardiovascular events than in the group without them. As for the maximum DP, minimum DP and raise of double product, there was no difference between groups.

All examined parameters were tested by the stepwise multiple regression analysis. Three examined parameters had predictive value: QTc interval dispersion ($\beta=0.325$, $p=0.001$), septal wall thickness ($\beta=0.294$, $p=0.003$) and low increase of heart rate during exercise testing ($\beta=-0.202$, $p<0.04$). Adjusted R square for this model was 0.203; $F_{3,84}=8.406$, $p<0.0001$.

DISCUSSION

This study showed that, aside from echocardiography and electrocardiography, exercise testing had prognostic significance in patients with LVH. The QTc interval dispersion was larger, and the raise of heart rate during exercise testing was slower in patients with adverse events than in patients without them.

High blood pressure has been one of the important factors of LVH occurrence. Correlation between 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and LVH was better than the correlation between office measured blood pressure and LVH [8, 9]. The report of WHO states that high blood pressure has been listed as the first cause of death worldwide [10]. Daytime blood pressure adjusted for night-time blood pressure, predicted fatal combined with non-fatal cardiovascular events, except in treated patients, in whom antihypertensive drugs might reduce blood pressure during the day, but not at night, which was reported in the study of Boggia et al. [11]. As for the parameters of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, this study showed no differences between the groups with adverse cardiovascular events and without them. Thus, the values of blood pressure are not always sufficient to determine the outcome in the selected group of patients with LVH.

Sensitivity of electrocardiographic criteria for the detection of LVH is low [12]. In the study of Levy et al. [13], Lyon-Sokolow score and Cornell voltage QRS duration product was an independent predictor of adverse cardiovascular events. This study showed that only Lyon-Sokolow score was more frequent in patients with adverse cardiovascular events.

The other electrocardiographic parameter, which was higher in patients with adverse cardiovascular events, was QTc interval dispersion. Several other studies confirmed a correlation between QTc dispersion and the presence or degree of LVH [14, 15]. Saadeh et al. [16] reported that QTc dispersion increased in patients with LVH during a 10-year follow-up period, but was not associated with the increased risk of sudden death. As far as this study is concerned, out of fifteen adverse cardiovascular events only one patient died suddenly. Stepwise multiple regression analysis, which was performed in this study, showed that the QTc interval dispersion had an independent predictive value of adverse events. In the study of Dimopoulos et al. [17] the authors concluded that prolonged corrected QT interval was an independent predictor of major cardiovascular events in older men and women. As for the QTc interval, this study showed no differences between the examined groups.

LVMI has been a well known independent predictor of bad prognosis. The adjusted relative risk for cardiovascular morbidity associated with baseline LVH was 1.5 to 3.5 [18, 19]. After taking into account the traditional clinical risk factors [20], Fox et al. [20] found that echocardiographic LVMI was an independent predictor of incident ischemic stroke event. It is important to emphasize that ventricular walls may be thickened in patients with normal LVMI with small end-diastolic diameter, which is considered to be concentric remodeling of left ventricle, not LVH. Clinical studies have shown a stepwise increase in risk as patients advance from concentric remodeling to eccentric and concentric hypertrophy. This study showed that patients with adverse cardiovascular events had greater left ventricular mass and LVMI than patients without adverse events. Other important echocardiographic parameters were septum and posterior wall thickness and relative wall thickness. Stepwise multiple regression analysis showed that the septum wall thickness was an independent predictor of adverse events.

Several patients with hypertension and LVH did not reach submaximal heart rate during exercise testing, which was reported in the study of Lauer et al [21]. In the same study, double product was high and non-specific ST-T changes were frequent [21]. Over a period of 7.7 years, Framingham study [22] showed increased mortality of patients who did not reach 85% of maximum heart rate. Chronoscopic incompetence was examined by Lauer et al. [23]. Twenty percent of 1414 men and 23% of 1601 women did not reach sub-maximal heart rate. A low chronoscopic index was found in 14% of men and in 12% of women. Falcone et al. [24] reported a significantly increased risk of cardiovascular mortality in subjects with coronary artery disease who showed rapid heart rate increase during the first minute of nonindividualized semisupine cycle

testing. They postulated that this early heart rate change was associated with an increased risk of death related to sympathetic hyperactivity or premature vagal withdrawal [24]. A recent study has shown that a rapid initial heart rate raise was associated with improved survival. However, heart rate increase at peak exercise and other conventional measurements, such as exercise capacity and the Duke treadmill score, were more powerful predictors of prognosis [25]. In this study, which used stepwise multiple regression analysis, patients with adverse cardiovascular events showed a slower increase of heart rate during exercise testing than patients with good prognosis, which is an independent predictor of adverse events.

Study limitation

The main limitation of the study was a small number of examined patients and adverse events. The examined hypertensive population was selected in accordance with the type of hypertrophy and LVMI. The prevalence of disproportionate septal LVH was more frequent than usual. The used formula was not appropriate for calculating LVMI in the patients with disproportionate septal LVH, which could make septum thickness a predictor of adverse events [6].

CONCLUSION

In spite of regular medical treatment, patients who had already suffered from left ventricular hypertrophy and had larger QTc dispersion, greater septum thickness and lower increase of heart rate during exercise testing showed worse five-year outcome. These patients should be recognized as early as possible, and treated more aggressively.

REFERENCES

- Swamy SR, Lang MR. Echocardiographic quantification of left ventricular mass: prognostic implications. *Curr Cardiol Rep*. 2010; 12:277-82.
- Artham MS, Lavie JC, Milani VR, Patel AD, Verma A, Ventura OH. Clinical impact of left ventricular hypertrophy and implications for regression. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009; 52:153-67.
- Tasić SI, Mijalković D, Djordjević D, Lović B, Janković D, Miladinović-Tasić N, et al. Effect of fosinopril on progression of the asymptomatic carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Srp Arh Celok Lek*. 2006; 134(3-4):106-13.
- 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; 21:1011-53.
- Malik M, Batcharova VN. Measurement, interpretation, and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36:1749-66.
- Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977; 55:613-8.
- Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol*. 1976; 37:7-11.
- Lović KB, Tasić SI, Deljanin Ilić M, Ilić S, Djordjević D, Milovanović I, et al. The relationship between diurnal variations of blood pressure and blood pressure during exercise to hypertensive cardiac damage. *Facta universitatis*. 1996; 3(1):45-51.
- Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, Björklund-Bodegard K, Kuznetsova T, Ohkubo T, et al. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: A meta-analysis of 7030 individuals. *J Hypertens*. 2007; 25:1554-64.
- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ; Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002; 360:1347-60.
- Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen WT, Kikuya M, Björklund-Bodegard K, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*. 2007; 370:1219-29.
- Hsieh B, Pham M, Froelicher V. Prognostic value of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 2005; 150:161-7.
- Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1994; 90:1786-93.
- Mayet J, Shahi M, McGrath K, Poulter RN, Sever SP, Foale AR, et al. Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension. *Hypertension*. 1996; 28:791-6.
- Ichkhan K, Molnar J, Somberg J. Relation of left ventricular mass and QT dispersion in patients with systematic hypertension. *Am J Cardiol*. 1997; 79:8508-11.

16. Saadeh AM, Jones JV. Predictors of sudden cardiac death in never previously treated patients with essential hypertension: long-term follow-up. *J Hum Hypertens*. 2001; 15:677-80.
17. Dimopoulos S, Nicosia F, Turini D, Zulli R. Prognostic evaluation of QT-dispersion in elderly hypertensive and normotensive patients. *PACE*. 2009; 32:1381-7.
18. Bluemke AD, Kronmal AK, Lima ACJ, Liu K, Olson J, Burke LG, et al. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: The MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:2148-55.
19. Cuspidi C, Vaccarella A, Negri F, Sala C. Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview. *J Am Soc Hypertens*. 2010; 4(6):319-24.
20. Fox ER, Alnabhan N, Penman AD, Butler RK, Taylor Jr AH, Skelton NT, et al. Echocardiographic left ventricular mass index predicts incident stroke in African Americans: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 2007; 38:2686-91.
21. Lauer MS, Okin PM, Anderson KM, Levy D. Impact of echocardiographic left ventricular mass on mechanistic implications of exercise testing parameters. *Am J Cardiol*. 1995; 76:952-6.
22. Lauer SM, Okin P, Larson GM, Evans CJ, Levy D. Impaired heart response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996; 93:1520-6.
23. Lauer SM, Larson GM, Evans CJ, Levy D. Association of left ventricular dilatation and hypertrophy with chronotropic incompetence in the Framingham heart study. *Am Heart J*. 1999; 137:903-9.
24. Falcone C, Buzzi MP, Klersy C, Schwartz PJ. Rapid heart rate increase at onset of exercise predicts adverse cardiac events in subjects with coronary artery disease. *Circulation*. 2005; 112:1959-64.
25. Leeper NJ, Dewey FE, Ashley EA, Sandri M, Tan YS, Hadley D, et al. Prognostic value of heart rate increase at onset of exercise testing. *Circulation*. 2007; 115:468-74.

Прогностички значај неинвазивних параметара код болесника с хипертрофијом леве коморе током петогодишњег периода

Драган Ђорђевић^{1,2}, Иван Тасић^{1,2}, Бојана Стаменковић^{1,2}

¹Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш, Србија;

²Институт за лечење и рехабилитацију „Нишка Бања“, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Хипертрофија леве коморе је удружена с повећаним ризиком за настанак кардиоваскуларних компликација независно од других познатих фактора ризика. У пракси је важно да се предвиди исход лечења сваког болесника пре почетка лечења.

Циљ рада Циљ рада био је да се испита прогностички значај неинвазивних параметара добијених на почетку студије код болесника с есенцијалном артеријском хипертензијом и хипертрофијом миокарда леве коморе током пет година клиничког праћења, уз редовну медикаментну терапију.

Методе рада Испитано је и лечено 90 болесника (просечне старости од 55 година) с есенцијалном артеријском хипертензијом. Након искључивања претходне медикаментне терапије сви болесници су подвргнути планираним испитивањима. Болесници су надгледани пет година, од почетка

испитивања до завршетка пете године. Нежељени кардиоваскуларни догађаји забележени су код 15 болесника (16,7%).

Резултати Неинвазивни параметри испитани су тзв. *stepwise* мултиплом регресионом анализом. Три испитана параметра имала су прогностички значај: дисперзија интервала QTc ($\beta=0,325$; $p=0,001$), дебљина интервентрикуларног септума ($\beta=0,294$; $p=0,003$) и споро повећање срчане фреквенције током теста физичким оптерећењем ($\beta=-0,202$; $p<0,04$). За овај модел, корговано $R^2=0,203$; $F_{3,84}=8,406$; $p<0,0001$.

Закључак Код болесника с већом дисперзијом интервала QTc, већом дебљином септума и спорим повећањем срчане фреквенције током теста физичким оптерећењем уочен је лош исход лечења упркос редовној примени медикаментне терапије. Ове болеснике треба препознати што раније и подвргнути их интензивнијем лечењу.

Кључне речи: артеријска хипертензија; хипертрофија леве коморе; прогностички значај

Примљен • Received: 11/05/2011

Прихваћен • Accepted: 17/07/2012

Хируршко лечење рестенозе унутрашње каротидне артерије након еверзионе ендартеректомије

Ђорђе Радак^{1,2}, Слободан Танасковић¹, Милоје Вукотић¹, Срђан Бабић¹, Никола Алексић¹, Јово Колар¹, Петар Попов^{1,2}, Драгослав Ненезић^{1,2}, Горан Вучуревић¹, Предраг Гајин^{1,2}, Ненад Илијевски^{1,2}

¹Клиника за васкуларну хирургију, Институт за кардиоваскуларне болести „Дединје“, Београд, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Каротидна ангиопластика и стентинг унутрашње каротидне артерије је метода избора лечења каротидне рестенозе, али када технички није изводљива (услед израженог тортуозитета супрааортних грана, калцификација, постојања патолошких елонгација и веома дугачких лезија), неопходна је поновна операција.

Циљ рада Циљ рада био је да се испитају корист и ризици од поновног (енгл. *redo*) хируршког лечења болесника са симптоматским и асимптоматским значајним рестенозама каротидних артерија и његов утицај на рани и касни мобидитет и морталитет.

Методе рада Студијом је обухваћено 45 болесника који су хируршки лечени због хемодинамски значајних рестеноза каротидних артерија од јануара 2000. до децембра 2009. године. Хируршка техника је подразумевала поновну (*redo*) ендартеректомију уз директну сутуру, *redo* ендартеректомију уз тзв. *patch* пластику и ресекцију уз интерпозицију дакронског тубуларног графта. Забележени су постоперациони неуролошки исхемијски догађаји (транзиторни исхемијски атак – ТИА, мождани удар), локалне хируршке компликације и смртни исход након месец дана, шест месеци, годину дана и две године.

Резултати У раном постоперационом периоду (до 30 дана) није било смртних исхода. ТИА је дијагностикован код четири болесника (8,8%), слабији мождани удар код једног болесника (2,2%), а код једног (2,2%) је регистрована и повреда кранијалног нерва. После две године код два болесника наступио је смртни исход (4,4%) услед последица инфаркта миокарда, код три (6,5%) је утврђен ипсилатерални мождани удар, а код једног болесника потврђена је и оклузија реконструисаног сегмента (2%).

Закључак У случају симптоматске и асимптоматске каротидне рестенозе коју није могуће лечити перкутаном ангиопластиком поновна операција је терапијски избор који је праћен прихватљивом стопом раних и касних компликација.

Кључне речи: рестеноза; унутрашња каротидна артерија; хируршко лечење

УВОД

Каротидна ендартеректомија се показала врло поузданом методом у лечењу од симптоматске и асимптоматске високостепене стенозе каротидних артерија, а све већи број ендартеректомија последњих година утиче и на повишену инциденцију каротидних рестеноза [1-5]. Инциденција симптоматске каротидне рестенозе је 0,6–3,6%, док је, према скорашњим студијама, инциденција асимптоматске рестенозе 8,8–19% [6, 7, 8]. Већина аутора сматра да је код болесника са симптоматском каротидном рестенозом индиковано ендоваскуларно или хируршко лечење, док су ставови у вези с лечењем болесника с асимптоматском каротидном рестенозом и даље опречни [9].

Каротидна ангиопластика је први избор лечења каротидне рестенозе [10-13]. На нашем институту у последњих десет година каротидна ангиопластика због каротидне рестенозе примењена је с одличним резултатима код више од 200 болесника. У случају израженог тортуозитета супрааортних

грана, калцификација, постојања патолошких елонгација и веома дугачких лезија ендоваскуларно лечење може остати без успеха када је индикована поновна операција.

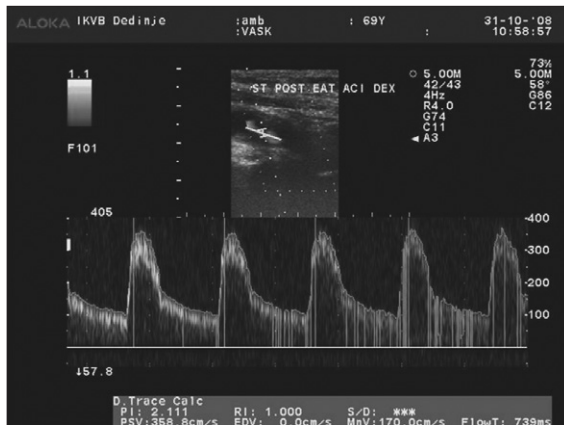
Сматра се да је поновно хируршко лечење каротидне рестенозе праћено већим морбидитетом него хируршко лечење примарних лезија каротидних артерија [10, 14, 15]. Поновна траума хируршког поља може бити повезана с повишеним ризиком од повреде кранијалних нерава и локалних хируршких компликација, али многе студије описују одличне резултате тзв. *redo* (поновног) хируршког лечења [16-25].

ЦИЉ РАДА

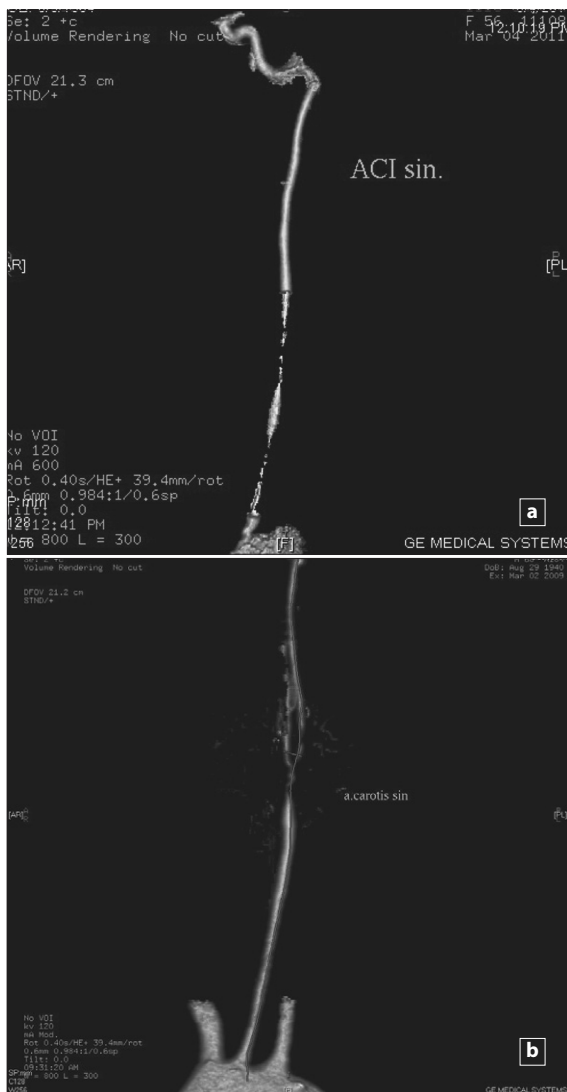
Циљ рада је био да се испитају корист и ризици од поновног (*redo*) хируршког лечења болесника са симптоматским и асимптоматским значајним рестенозама каротидних артерија које није било могуће лечити ангиопластиком и његов утицај на рани и касни

Correspondence to:

Slobodan TANASKOVIĆ
Klinika za vaskularnu hirurgiju
Institut za kardiovaskularne
bolest „Dedinje“
Heroja Milana Tepića 1
11000 Beograd
Srbija
drslobex@yahoo.com;
drslobex@gmail.com



Слика 1. Колор доплер ултразвучни налаз рестенозе каротидних артерија након еверзионе ендартеректомије
Figure 1. Colour Doppler ultrasonography of carotid restenosis after eversion endarterectomy



Слика 2. Мултислајсна CT ангиографија супрааортичних грана – рестеноза заједничке каротидне артерије (a) и унутрашње каротидне артерије (b) након еверзионе ендартеректомије
Figure 2. Supraaortic branches Multislice CT angiography – common carotid artery (a) and internal carotid artery (b) restenosis after eversion endarterectomy

морбидитет, тј. настанак транзиторног исхемијског напада (ТИА), можданог удара, повреда кранијалних нерава, поновне рестенозе или оклузије каротидних артерија, и морталитет.

МЕТОДЕ РАДА

Испитивање је изведено у виду проспективне студије на клиничком материјалу Клинике за васкуларну хирургију Института за кардиоваскуларне болести „Дедиње“. Студијом је обухваћено 45 болесника који су хируршки лечени због хемодинамски значајних рестеноза каротидних артерија од јануара 2000. до децембра 2009. године. Код свих болесника утврђена је хемодинамски значајна рестеноза каротидних артерија колор доплер ултразвуком (Слика 1) према критеријумима ESCT [26] – PSV (енгл. *peak systolic velocity*) већа од 230 cm/s, која је потврђена мултислајсном компјутеризованом томографијом (MSCT) супрааортичних грана (Слике 2a и 2b).

Хирушко лечење препоручено је симптоматским болесницима с каротидном рестенозом већом од 70% и асимптоматским болесницима с каротидном рестенозом већом од 80% код којих није било могуће извести перкутану ангиопластику. Симптоматским болесницима сматрали су се они код којих су забележене појаве исхемијских неуролошких манифестација (ТИА, мождани удар) у периоду између прве и друге операције. По пријему у болницу све болеснике је прегледао надлежни неуролог Института ради одређивања неуролошког стања. Компјутеризована томографија (CT) ендокранијума урађена је код болесника који су имали неуролошке исхемијске догађаје до 30 дана пре поновног хирушког лечења.

Статистичким методама анализирана је динамика јављања значајних догађаја (ТИА, мождани удар, повреда кранијалних нерава, хематом хирушког поља, појава поновне рестенозе или оклузије каротидних артерија), као и смртни исход након месец дана, шест месеци, годину дана и две године од поновне операције. За статистичку обраду података коришћени су Студентов t -тест и χ^2 -тест.

РЕЗУЛТАТИ

Демографске одлике болесника приказане су у табели 1. Испитивану групу чинило је 30 мушкараца и 15 жена. Најмлађи болесник је имао 45, а најстарији 80 година. Хипертензија је дијагностикована код 73,3% болесника, а хиперлипидемија код 37,8%. Пушило је 66,7% испитаника, а 40% је лечено због шећерне болести. Исхемијска болест срца је установљена код 57,8% болесника, 33,3% је лечено од инфаркта миокарда, док је 15,5% болесника претходно подвргнуто хирушкој реваскуларизацији миокарда. Од укупног броја испитаника, код 33 (73,3%) дијагностикована је симптоматска каротидна рестеноза, а код 12 болесника (26,7%) асимптоматска, хемодинамски значајна рестеноза каротидних артерија ($p < 0,01$).

У табели 2 дати су налази ултразвучне анализе квалитета плака код болесника ($p < 0,01$).

Кратка лезија рестенозе заједничке каротидне артерије забележена је код 93,7% болесника, а лезија дужа од 4 cm код 6,3%. Над унутрашњом каротидном артеријом кратка лезија каротидне рестенозе забележена је код 94,4% болесника, а дуга лезија код 5,6%, при чему нема статистички значајне разлике у односу на локализацију лезија заједничке каротидне артерије ($p > 0,05$).

Хируршко лечење изведено је у условима опште ендотрахеалне анестезије. Код седам болесника (15,5%) примењена је поновна (*redo*) ендартеректомија уз директну сутуру, код пет болесника (11,1%) реконструкција је урађена поновном ендартеректомијом уз тзв. *patch* пластику дакронским графтом, а код 33 болесника (73,3%) примењене су ресекција и интерпозиција дакронског тубуларног графта од 6 mm (Слика 3).

Просечно време клемовања каротидних артерија у односу на тип реконструкције приказано је у табели 3.

У раном постоперационом периоду (до 30 дана) није било смртних исхода. ТИА је дијагностикован код четири болесника, код по једног болесника забележени су слабији мождани удар и повреда кранијалног нерва, док су код два болесника урађене поновна операција и евакуација хематома хируршке регије (Табела 4).

Болесници су редовно контролисани до две године. У овом периоду код два болесника наступио је смртни исход услед последица инфаркта миокарда, код три болесника установљен је ипсилатерални мождани удар, код једног је потврђена оклузија реконструисаног сегмента, док је код два болесника утврђена значајна рестеноза реконструисаног сегмента (Табела 4).

ДИСКУСИЈА

Еверзиона каротидна ендартеректомија је први избор лечења стенозе каротидних артерија болесника на нашем институту, са стопом неуролошког морбидитета



Слика 3. Интерпозиција дакронског тубуларног графта између заједничке и унутрашње каротидне артерије

Figure 3. Dacron tubular graft interposition between common and internal carotid artery

Табела 1. Демографске одлике болесника
Table 1. Patients' demographic characteristics

Параметар Parameter	Вредност Value	<i>p</i>
Број мушкараца Male	30 (66.7%)	<0.01
Број жена Female	15 (33.3%)	<0.01
Просечна старост (године) Average age (years)	61,24±9,84	-
Хипертензија Hypertension	33 (73.5%)	<0.01
Хиперлипидемија Hyperlipidemia	17 (37.8%)	<0.01
Пушење Smoking	30 (66.7%)	<0.01
Дијабетес мелитус Diabetes mellitus	18 (40%)	<0.05
Исхемијска болест срца Coronary artery disease	26 (57.8%)	$p < 0.05$
Инфаркт миокарда Myocardial infarction	15 (33.3%)	>0.05
Претходна реваскуларизација миокарда Previous myocardial revascularization	7 (15.5%)	>0.05
Периферна оклузивна артеријска болест Peripheral occlusive arterial disease	5 (11.1%)	>0.05

Табела 2. Ултразвучна процена квалитета плака каротидне рестенозе
Table 2. Restenotic carotid plaque quality assessed by ultrasound

Плак Plaque	Учесталост Frequency
Липидни Lipid	13.9%
Фиброзни Fibrous	8.8%
Калцификовани Calcified	12.7%
Фиброкалцификовани Fibrocalcified	64.6%

Табела 3. Просечно време клемовања каротидних артерија у односу на тип реконструкције

Table 3. Average carotid arteries clamping time in relation to reconstruction type

Тип реконструкције Reconstruction type	Време клемовања (минут) Clamping time (minutes)
<i>Redo</i> ендартеректомија Redo endarterectomy	12
<i>Redo</i> ендартеректомија и <i>patch</i> пластика Redo endarterectomy and patch plastic	15
Интерпозиција дакронског графта Dacron graft insertion	19

од 1,23% и укупног морталитета од 1,36% [27, 28, 29]. Резултати наше студије поновног хируршког лечења због каротидне рестенозе показали су дискретно већу стопу неуролошког морбидитета (ТИА 8,8%, мождани удар 6,5%) и укупног морталитета (4,4%) у односу на ендартеректомију ураћену због примарних атеросклеротичних лезија, али с прихватљивим исходом који су у складу са свим светским студијама и актуелним водичима [30, 31].

У водичу за ендартеректомију примарних атеросклеротичних лезија каротидних артерија прихватљива стопа можданог удара и смрти је мања од 6% код симптоматских болесника, а мања од 3% код асимптоматских болесника [30], док је највиша прихватљива стопа можданог удара, односно смрти услед поновног хируршког лечења до 10% [31]. Резултати наше студије су у корелацији са светским водичима: са стопом ТИА од 8,8% и можданог удара од 2,2% у раном постоперационом периоду и можданог удара од 6,5% и морталитета од 4,4% у периоду након две године. Описује се да је повишени ризик од поновног хируршког лечења делом повезан и с повредом кранијалних нерава, чија је стопа у литератури од 1% до 17% [16-25], док је у нашој студији забележена код 2,2% испитаника.

Откада су Стони (*Stoney*) и Стринг (*String*) [19] први описали хируршко лечење 29 пацијената с каротидном рестенозом и стопом смртног можданог удара од 3,4%, многе студије описују резултате хируршког лечења тзв. *patch* пластиком или интерпозицијом графта

Табела 4. Ране и касне компликације хируршког лечења рестенозе каротидних артерија

Table 4. Early and mid-term complications after carotid restenosis surgical treatment

Параметар Parameter	Компликације Complications	
	Ране (до 30 дана) Early (within 30 days)	Касне (1-24 месеца) Late (1-24 months)
Транзиторни исхемијски атак Transient ischemic attack	4 (8.8%)	0
Мождани удар Stroke	1 (2.2%)	3 (6.5%)
Лезије кранијалних нерава Cranial nerve injury	1 (2.2%)	0
Хематом хируршког поља Surgical site hematoma	2 (4.4%)	0
Неуролошки морталитет Neurological mortality	0	0
Морталитет друге етиологије Mortality of other cause	0	2 (4.4%)
Оклузија реконструисаног сегмента Occlusion of reconstructed segment	0	1 (2.2%)
Значајна рестеноза реконструисаног сегмента Significant restenosis of reconstructed segment	0	2 (4.4%)

Табела 5. Резултати хируршког лечења каротидне рестенозе

Table 5. Carotid restenosis surgical treatment results

Аутори Authors	Референца Reference number	Број испитаника Number of patients	Тип реконструкције Reconstruction type	Неуролошке исхемијске компликације (НИК) Ischemic neurological complication (INC)	Стопа НИК INC rate
<i>O'Hara et al.</i>	16	206	<i>Redo</i> ендартеректомија Redo endarterectomy	Мождани удар Stroke	3.4%
<i>Mansour et al.</i>	17	82	<i>Patch</i> ангиопластика (74%) Patch angioplasty (74%)	Мождани удар Stroke	4.8%
			Бајпас реконструкција (24%) Bypass reconstruction (24%)		
<i>Barlett et al.</i>	18	116	<i>Redo</i> операција Redo operation	Мождани удар Stroke	16.3%
				Неуролошки морталитет Neurological mortality	1.7%
<i>Das et al.</i>	20	65	<i>Patch</i> ангиопластика Patch angioplasty	Мождани удар/смртни исход Stroke/death outcome	4.6%
<i>Gagne et al.</i>	21	41	<i>Redo</i> операција Redo operation	Касне неуролошке компликације Late neurological complications	19.5%
<i>Treiman et al.</i>	23	162	Реконструкција венским графтом Venous graft reconstruction	Мождани удар Stroke	3.5%
<i>Hill et al.</i>	24	40	<i>Redo</i> операција Redo operation	Није било можданих удара No stroke	-

с променљивом стопом можданог удара и морталитета (Табела 5) [16-25].

У последњих десет година на нашем институту урађено је више од 200 перкутаних ангиопластика због каротидне рестенозе, које представљају први избор лечења болесника с овом компликацијом, али у случају израженог тортуозитета супрааортичних грана, калцификација, постојања патолошких елонгација и веома дугачких лезија, индиковано је поновно хируршко лечење.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998; 351:1379-87.
3. 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.
4. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1995; 273:1421-8.
5. 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.
6. Frericks H, Kievit J, van Baalen JM, van Bockel JH. Carotid recurrent stenosis and risk of ipsilateral stroke: a systematic review of the literature. *Stroke*. 1998; 29:244-50.
7. Carballo RE, Towne JB, Seabrook GR, Freischlag JA, Cambria RA. An outcome analysis of carotid endarterectomy: the incidence and natural history of recurrent stenosis. *J Vasc Surg*. 1996; 23:749-54.
8. Lattimer CR, Burnand KD. Recurrent carotid stenosis after carotid endarterectomy. *Br J Surg*. 1997; 84:1206-19.
9. O'Donnell TF Jr, Rodriguez AA, Fortunato JE, Welch HJ, Mackey WC. Management of recurrent carotid stenosis: should asymptomatic lesions be treated surgically? *J Vasc Surg*. 1996; 24:207-12.
10. Hobson RW 2nd, Goldstein JE, Jamil Z, Lee BC, Padberg FI Jr, Hanna AK, et al. Carotid restenosis: operative and endovascular management. *J Vasc Surg*. 1999; 29:228-35.
11. Vitek JJ, Roubin GS, New G, Al-Mubarak N, Iyer SS. Carotid angioplasty with stenting in post-carotid endarterectomy restenosis. *J Invasive Cardiol*. 2001; 13:123-5.
12. Leger AR, Neale M, Harris JP. Poor durability of carotid angioplasty and stenting for treatment of recurrent artery stenosis after carotid endarterectomy: an institutional experience. *J Vasc Surg*. 2001; 33:1008-14.
13. de Borst GJ, Ackerstaff RG, de Vries JP, vd Pavoordt ED, Vos JA, Overtoom TT, et al. Carotid angioplasty and stenting for postendarterectomy stenosis: long term follow-up. *J Vasc Surg*. 2007; 45:118-23.
14. Aburahma AF, Jennings TG, Wulu JT, Tarahji L, Robinson PA. Redo carotid endarterectomy versus primary carotid endarterectomy. *Stroke*. 2001; 32:2787-92.
15. Meyer FB, Piepgras DG, Fode NC. Surgical treatment of recurrent carotid artery stenosis. *J Neurosurg*. 1994; 80:781-7.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Stoney RJ, String ST. Recurrent carotid stenosis. *Surgery*. 1976; 80:705-10.
20. 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.
21. 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.
22. 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; 67:328-3.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. Randomised trial of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998; 351:1379-87.
27. Radak Dj, Ilijevski N, Nenezić 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):1-7.
28. Radak Dj, Ilijevski N, Nenezić D, Popov P, Vučurević G, Gajin P, et al. Šta smo naučili posle 6586 everzionih karotidnih endarterektomija. *Medicinska istraživanja*. 2009; 43(2):15-24.
29. 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.
30. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, et al. Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 1998; 29:554-62.
31. Beebe HG, Clagett GP, DeWeese JA, Moore WS, Robertson JT, Sandok B, et al. assessing risk associated with carotid endarterectomy. A statement for health professionals by an Ad Hoc Committee on carotid surgery standards of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation*. 1989; 79:472-3.

ЗАКЉУЧАК

Рестеноза каротидних артерија је значајна компликација каротидне хирургије, којој се придаје посебан значај у свим водећим светским центрима. Каротидна ангиопластика је терапијски избор лечења болесника с каротидном рестенозом, али када ендоваскуларно лечење није могуће, индикована је поновна операција, која је праћена прихватљивом стопом раних и касних компликација.

Surgical Treatment of Internal Carotid Artery Restenosis Following Eversion Endarterectomy

Djordje Radak^{1,2}, Slobodan Tanasković¹, Miloje Vukotić¹, Srdjan Babić¹, Nikola Aleksić¹, Jovo Kolar¹, Petar Popov^{1,2}, Dragoslav Nenezić^{1,2}, Goran Vučurević¹, Predrag Gajin^{1,2}, Nenad Ilijevski^{1,2}

¹Clinic for Vascular Surgery, Institute for Cardiovascular Diseases "Dedinje", Belgrade, Serbia;

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

SUMMARY

Introduction Carotid angioplasty and internal carotid artery stenting is the therapeutic method of choice in the treatment of carotid restenosis, but when it is not technically feasible (expressed tortuosity of supraaortic branches, calcifications, presence of pathological elongation of very long lesions) a redo surgery is indicated.

Objective The aim of our study was to examine the benefits and risks of redo surgery in patients with symptomatic and asymptomatic significant internal carotid artery restenosis and its impact on early and late morbidity and mortality.

Methods The study included 45 patients who were surgically treated for a hemodynamically significant internal carotid artery restenosis from January 2000 to December 2009. Surgical techniques included redo endarterectomy with direct suture, redo endarterectomy with a patch plastic and resection with Dacron tubular graft interposition. The patients were followed for postop-

erative neurological ischemic events (transient ischemic attack (TIA), stroke), local surgical complications and lethal outcome after one month, six months, one year and after two years).

Results In the early postoperative period (up to 30 days) there were no lethal outcomes. TIA was diagnosed in four patients (8.8%), minor stroke in one patient (2.2%) and one patient (2.2%) also had cranial nerve injury. After two years two patients died (4.4%) due to fatal myocardial infarction, three patients (6.5%) had ipsilateral stroke and one patient developed graft occlusion (2%).

Conclusion In the case of symptomatic and asymptomatic carotid restenosis that cannot be treated by carotid percutaneous angioplasty, redo surgical treatment is therapeutic option with an acceptable rate of early and late postoperative complications.

Keywords: restenosis; internal carotid artery; surgical treatment

Примљен • Received: 17/03/2011

Прихваћен • Accepted: 01/06/2012

Промена вредности параметара гликорегулације у гестацијском дијабетес мелитусу у условима различитих приступа увођењу инсулинске терапије

Виолета Младеновић¹, Александар Ђукић¹, Мирјана Варјачић², Ђуро Мацут³

¹Центар за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Интерна клиника, Клинички центар, Крагујевац, Србија;

²Гинеколошко-акушерска клиника, Клинички центар, Крагујевац, Србија;

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Гестацијски дијабетес мелитус (ГДМ) се дефинише као било који степен глукозне интолеранције с почетком или првим појављивањем током трудноће. Дијагноза ГДМ се поставља применом теста оптерећења глукозом (енгл. *oral glucose tolerance test – OGTT*) код свих жена с факторима ризика између 24. и 28. недеље гестације. Режим инсулинске терапије који се најчешће примењује је конвенционална интензивирана инсулинска терапија у четири дневне дозе.

Циљ рада Циљ рада био је да се утврде промене параметара гликорегулације код трудница са ГДМ у условима различитих приступа увођењу инсулинске терапије.

Методе рада Студијска група се састојала од 50 трудница чији је налаз на *OGTT* указивао на поремећај нивоа ГДМ. Оне су сврстане у две групе у зависности од вредности профила гликемије и вредности *HbA1c*. Прва група обухватила је труднице које су у почетку лечене само хигијенско-дијететским режимом, а затим према вредностима профила гликемије и *HbA1c* у наредних неколико недеља и инсулинском терапијом. Друга група је обухватила труднице код којих је по постављању дијагнозе ГДМ одмах започето лечење инсулином.

Резултати У налазима *OGTT* забележена је статистичка разлика у просечним вредностима гликемије у 60. и 120. минути између две групе, која је била значајно већа у другој групи ($p=0,001$). Уочена је и разлика у просечним вредностима гликемије наташте и постпрандијалних гликемија између две групе, а већа је била код испитаница друге групе. Утврђена је статистички значајна разлика између две групе трудница за *HbA1c* на почетку ($5,1\pm0,4\%$ према $5,42\pm0,43\%$; $p=0,005$) и на крају терапије ($4,87\pm0,29\%$ према $5,1\pm0,39\%$; $p=0,018$).

Закључак Постигнута је задовољавајућа гликорегулација у обе испитиване групе.

Кључне речи: гестацијски дијабетес; параметри гликорегулације; инсулинска терапија

УВОД

Гестацијски дијабетес мелитус (ГДМ) се дефинише као било који степен глукозне интолеранције с почетком или првим појављивањем током трудноће. Дефиниција се примењује без обзира на то да ли се користи инсулин или само дијета у лечењу и уколико стање опстаје и после трудноће, јер то не искључује могућност да се непрепозната интолеранција глукозе испојила с трудноћом [1, 2]. ГДМ је обично благ и не угрожава живот труднице, али хипергликемија повећава морбидитет фетуса [3]. ГДМ се обично испољава у трећем триместру трудноће, када сазрева плацента [4]. Глукоза пролази плаценту и стимулише лучење инсулина код фетуса. Хипергликемија *in utero* је удружена с повећаном инсулинском резистенцијом [5]. Инциденција ГДМ је 0,15–15%, а кореспондира с преваленцијом дијабетеса типа 2 (Т2ДМ) и интолеранције глукозе (ИГТ) у одређеној популацији. Око

90% дијабетеса у трудноћи је класификовано као ГДМ, 7% као претходно дијагностикован Т2ДМ, а 4% као Т1ДМ [6].

Дијагноза ГДМ се заснива на постојању барем две од следећих вредности гликемије након извођења теста оптерећења глукозом (енгл. *oral glucose tolerance test – OGTT*) са 100 грама глукозе код свих жена с факторима ризика, и обично се ради између 24. и 28. недеље гестације [7, 8]

- ниво гликемије наташте $>95 \text{ mg/dl}$ ($5,3 \text{ mmol/l}$);
- ниво гликемије после једног сата $>180 \text{ mg/dl}$ ($10,0 \text{ mmol/l}$);
- ниво гликемије после два сата $>155 \text{ mg/dl}$ ($8,6 \text{ mmol/l}$);
- ниво гликемије после три сата $>140 \text{ mg/dl}$ ($7,8 \text{ mmol/l}$) [9].

Најновији дијагностички критеријуми IADPSG (*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy*) [1] из 2010. године, на

Correspondence to:

Violeta MLADENović
Centar za endokrinologiju,
dijabetes i bolesti metabolizma
Klinički centar Kragujevac
Zmaj Jovina bb, 34000 Kragujevac
Srbija
vikicam@ptt.rs

основу двочасовног OGTT са 75 грама глукозе, подразумевају да је задовољен барем један од следећих критеријума:

- ниво гликемије наташте $>92 \text{ mg/dl}$ ($5,1 \text{ mmol/l}$);
- ниво гликемије после једног сата $>180 \text{ mg/dl}$ ($10,0 \text{ mmol/l}$);
- ниво гликемије после два сата $>153 \text{ mg/dl}$ ($8,5 \text{ mmol/l}$).

Познато је да се развој дијабетичке фетопатије превенира спречавањем хипергликемије код труднице. Најзначајније у лечењу дијабетеса током трудноће јесте да се покуша одржавање гликемије код мајке што ближе нормалној вредности. Уколико контрола гликемије није стриктна, могу се развити деца која су крупна за свој гестациони узраст (тзв. LGA деца; енгл. *large for gestational age*) и метаболичке компликације. Уколико је контрола превише стриктна, учесталост значајних хипогликемија код мајке и развоја деце ситне за гестациони узраст (тзв. SGA деца; енгл. *small for gestational age*) може се повећати [10].

Режим инсулинске терапије који се најчешће примењује јесте конвенционална интензивирани инсулинска терапија хуманим инсулинима у четири дневне дозе (СИТ). Раније су се примењивале и фиксне комбинације кратког и средње-дугоделујућег хуманог инсулина у две дневне дозе, које данас имају ограничену улогу [7]. Циљна вредност гликемије наташте је $70\text{--}90 \text{ mg/dl}$ ($3,9\text{--}5,0 \text{ mmol/l}$), а постпрандијалне гликемије $<120 \text{ mg/dl}$ ($<6,7 \text{ mmol/l}$), уз горњу прихватљиву границу од 135 до 140 mg/dl ($7,5\text{--}7,8 \text{ mmol/l}$) [11]. Не постоји сагласност о томе када треба започети лечење инсулином [10]. Два су приступа у иницијацији примене инсулина: када је ниво гликемије наташте већи од 90 mg/dl (5 mmol/l) у два или више мерења током две недеље, или када је постпрандијална гликемија већа од 120 mg/dl ($6,7 \text{ mmol/l}$) [13, 14]. ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) је предложио да гликемија наташте од 95 mg/dl ($5,3 \text{ mmol/l}$) буде критеријум за увођење или подешавање инсулинске терапије код жена са ГДМ [6, 15]. Циљ инсулинске терапије у ДМ је опонашање физиолошке секреције инсулина током дана [16]. За жене са ГДМ је значајно да постигну прихватљиве и чак нормалне вредности гликемије, укључујући и постпрандијалне гликемије, како би се смањило нежељени исход фетуса и мајке. Жене са ГДМ могу имати користи од примене брзоделујућег инсулинског аналога, јер би постигле бољу постпрандијалну гликемијску контролу. Примена аналога инсулина брзог дејства је безбедна, спречава настанак компликација код новорођенчета и значајно побољшава ниво постпрандијалне гликемије, док се о безбедности дугоделујућих аналога још воде расправе [16, 17]. Пролонгирање гестације после 38. недеље повећава ризик за феталну макрозимију, тако да се препоручује порођај током 38. недеље гестације [3]. Лоше контролисан дијабетес је удружен с пулмоналном и хепатичком незрелошћу фетуса, склоношћу ка синдрому респираторног дистреса и жутици [18].

Будући да је ризик за развој дијабетеса 50% и више код жена које су имале ГДМ, потребно је применити

OGTT са 75 грама глукозе шест недеља после порођаја, а затим понављати тестирање сваке две-три године ако је налаз нормалан. Према извештају ADA (*American Diabetes Association*), шест недеља након порођаја жена треба да буде рекласификована у неку од следећих категорија: 1) особа са дијабетесом; 2) особа с погоршаном гликемијом наташте (енгл. *impaired fasting glucose – IFG*); 3) особа с погоршаном толеранцијом глукозе (енгл. *impaired glucose tolerance – IGT*); или 4) особа нормалне гликемије [3, 19].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања био је да се утврде промене параметара гликорегулације код трудница са ГДМ у условима различитих приступа увођењу инсулинске терапије.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је обухватило жене лечене у Гинеколошко-акушерској клиници Клиничког центра у Крагујевцу код којих је применом OGTT прилагођеним за труднице дијагностикован поремећај толеранције гликозе нивоа ГДМ. Узети су анамнестички подаци (лична, гинеколошка и породична анамнеза, фактори ризика), након чега је започето лечење трудница с овим поремећајем. Критеријум за укључивање у испитивање био је позитиван резултат на OGTT после три сата са 100 грама глукозе. Критеријуми за укључивање инсулинске терапије били су: ниво гликемије наташте $\geq 5,3 \text{ mmol/l}$ и ниво постпрандијалне гликемије (после два сата) $\geq 6,7 \text{ mmol/l}$. Циљеви терапије биле су следеће вредности: гликемија наташте $4,1\text{--}5,3 \text{ mmol/l}$, гликемија пре оброка $4,4\text{--}6,1 \text{ mmol/l}$, гликемија постпрандијално (после два сата) $<6,7 \text{ mmol/l}$.

Студијска група се састојала од 50 трудних жена чији је налаз OGTT, према критеријумима ADA, указивао на поремећај нивоа ГДМ. Испитанице су сврстане у две групе у зависности од вредности параметара гликорегулације (профила гликемије и вредност HbA1c). Прва група обухватила је труднице којима је OGTT указивао на блажи поремећај толеранције гликозе у трудноћи (барем две вредности гликемије током теста – једнаке или благо повишене у односу на дијагностичке критеријуме за ГДМ), које су у почетку лечене само хигијенско-дијететским режимом (ХДР), а затим, према вредностима профила гликемије (који су мерени једном недељно) и HbA1c (први по постављању дијагнозе, а затим на четири недеље током трудноће) у наредних неколико недеља и инсулинском терапијом. Критеријум за укључивање инсулинске терапије била је вредност гликемије наташте $\geq 5,3 \text{ mmol/l}$ и вредност постпрандијалне гликемије $\geq 6,7 \text{ mmol/l}$. Друга група је обухватила труднице код којих је по постављању дијагнозе ГДМ одмах започето лечење инсулином. Критеријум за укључивање инсулинске терапије биле су барем две вредности гликемије током теста које су

значајно повишене у односу на дијагностичке критеријуме. Испитанице су се јављале на контролни преглед једном недељно с профилем гликемије (наташте и два сата после сваког главног оброка), док је вредност *HbA1c* одређивана сваке четири недеље. На основу вредности параметара гликорегулације – профила гликемије и вредности *HbA1c*, трудницама је укључивана инсулинска терапија у тренутку када се применом ХДР није даље постизала добра гликорегулација. ХДР и инсулинска терапија примењивани су до самог порођаја, уз препоруку да се трудница поново подвргне *OGTT* са 75 грама глукозе шест недеља после порођаја.

Статистичка анализа

Подаци су обрађени применом стандардног програмског пакета *SPSS* (верзија 10.0.1). У статистичкој анализи коришћени су χ^2 -тест, *ANOVA* и Студентов *t*-тест. Континуиране варијабле су представљене у виду средње вредности и стандардне девијације ($\bar{X} \pm SD$). У статистичкој обради су коришћени Спирманов (*Spearman*) коефицијент корелације (r_s), који квантификује односе међу варијаблама. Коришћена је мултиваријантна логистичка регресија. Вредност *p* мања од 0,05 сматрала се статистички значајном.

РЕЗУЛТАТИ

Просечна старост испитаница била је $31,26 \pm 4,4$ године (од 23 до 42 године): у првој групи $31,56 \pm 4,76$ година, а у другој групи $30,0 \pm 4,1$ година ($p=0,635$).

Од фактора ризика, најчешћи су били позитивна породична анамнеза за дијабетес (36%) и пушење (36%). Међу испитаницама 22 су биле прворотке (44%), другоротки је било 17 (34%), а трећеротки седам (14%).

У дијагностичким налазима *OGTT* утврђена је статистичка разлика у просечним вредностима гликемије у 60. и 120. минути између две групе трудница. У оба времена вредност гликемије била је статистички значајно већа у другој групи испитаница (Табела 1).

Уочена је статистички значајна разлика у просечним вредностима гликемије наташте ($5,27 \pm 0,78$ према $5,69 \pm 0,74$ *mmol/l*; $p=0,06$), као и у вредностима постпрандијалних гликемија ($6,35 \pm 0,64$ према $7,05 \pm 0,95$ *mmol/l*; $p=0,004$) између две групе испитаница на почетку терапије. Сви параметри гликорегулације били су статистички значајно виши код трудница друге групе (Табела 2). Забележена је статистички значајна разлика између две групе испитаница за параметар ретроградне гликорегулације – *HbA1c* ($5,1 \pm 0,4\%$ према $5,42 \pm 0,43\%$; $p=0,005$) на почетку терапије.

Утврђена је статистички значајна разлика у просечним вредностима постпрандијалне гликемије у време после ручка између две групе испитаница, које су на крају терапије биле значајно веће у другој групи ($5,15 \pm 0,6$ према $5,73 \pm 0,56$ *mmol/l*; $p=0,001$). За остале

параметре гликорегулације не постоји статистички значајна разлика у просечним вредностима гликемије (Табела 3). Забележена је и статистички значајна разлика између две посматране групе трудница за *HbA1c* ($4,87 \pm 0,29\%$ према $5,1 \pm 0,39\%$; $p=0,018$) на крају лечења инсулином.

Добијена је статистичка разлика у телесној маси новорођенчади у односу на тип терапије (3652 према 3520 g; $p=0,047$). Новорођенчад тежа од 4000 g (макрозомија) чешће су се рађала од мајки које су припадале другој групи (9/25) у односу на прву групу (3/25). Порођај је завршен вагинално код 37 трудница (74%), док се царским резом породило 13 жена (26%), и то шест

Табела 1. Вредности гликемије у дијагностичком *OGTT* (*mmol/L*)
Table 1. Values of glycemia in diagnostic *OGTT* (*mmol/L*)

<i>OGTT</i> (минут) <i>OGTT</i> (minute)	Прва група Group 1	Друга група Group 2	<i>p</i>
0	5.39 ± 1.29	5.68 ± 1.01	0.387
60	10.04 ± 1.37	11.74 ± 1.71	0.001
120	9.29 ± 1.35	10.33 ± 1.89	0.032
180	7.18 ± 1.63	7.3 ± 2.14	0.829

OGTT – Тест оптерећења глукозом
OGTT – Oral Glucose Tolerance Test

Табела 2. Параметри гликорегулације на почетку терапије (*mmol/l*)
Table 2. Parameters of glycoregulation at the beginning of treatment (*mmol/L*)

Гликемија Glycemia		Прва група Group 1	Друга група Group 2	<i>p</i>
Гликемија наташте Fasting blood glucose		5.27 ± 0.78	5.69 ± 0.74	0.06
Постпрандијална гликемија Postprandial blood glucose	Доручак Breakfast	6.35 ± 0.64	7.05 ± 0.95	0.004
	Ручак Lunch	6.66 ± 0.76	7.44 ± 1.08	0.005
	Вечера Dinner	6.82 ± 0.79	7.55 ± 0.95	0.005
<i>HbA1c</i> (%)		5.1 ± 0.4	5.42 ± 0.43	0.005

Табела 3. Параметри гликорегулације последње недеље терапије инсулином (*mmol/l*)
Table 3. Parameters of glycoregulation at the last week of treatment (*mmol/L*)

Гликемија Glycemia		Прва група Group 1	Друга група Group 2	<i>p</i>
Гликемија наташте Fasting blood glucose		4.36 ± 0.42	4.44 ± 0.45	0.515
Постпрандијална гликемија Postprandial blood glucose	Доручак Breakfast	5.15 ± 0.58	5.35 ± 0.56	0.245
	Ручак Lunch	5.15 ± 0.6	5.73 ± 0.56	0.001
	Вечера Dinner	5.48 ± 0.55	5.68 ± 0.53	0.192
<i>HbA1c</i> (%)		4.87 ± 0.29	5.1 ± 0.39	0.018

из прве групе и седам из друге ($p > 0,05$). Велика телесна маса новорођенчета (≥ 4000 g) није утицала на начин завршетка порођаја (вагинални ≥ 4000 g, 9/3; царски рез < 4000 g, 28/10; $p = 0,624$).

ДИСКУСИЈА

Познато је да је ГДМ удружен с нежељеним здравственим исходом за мајку и за фетус, те да се овај ризик повећава са степеном хипергликемије код жена са ГДМ [20]. Лангер (*Langer*) и сарадници [21] су уочили да активно лечење ових трудница смањује нежељени исход трудноће. Наша студија је показала да је дијагноза ГДМ постављена у просеку у 26. недељи гестације, док је просечна старост трудница била $31,26 \pm 4,4$ године. Испитанице које су у почетку лечене применом ХДР биле су у просеку старије од оних којима је одмах укључен инсулин у терапију. У нашој студији позитивна породична анамнеза за Т2ДМ забележена је код чак 36% испитаница, док је код вишеротки претходни ГДМ као фактор ризика био заступљен код 14% трудница. Дијагностичким *OGTT* показано је да постоји значајна разлика у просечним вредностима гликемије у 60. и 120. минути између две групе трудница, тако да су испитанице друге групе одмах започеле лечење инсулином. Критеријум за иницијалну поделу испитаница на две групе биле су управо вредности гликемија на *OGTT* које су биле благо повишене (прва група) и вредности гликемија које су биле значајно више у односу на дијагностичке критеријуме (друга група), што је значило укључивање инсулинске терапије по постављању дијагнозе. Примена инсулина вршена је ради превенције макрозомије и компликација порођаја, као и смањења ризика по мајку и плод.

У последњих пет година јављају се значајни докази који се односе на повезаност гликемије мајке с растом фетуса и компликацијама трудноће. Како се повећава концентрација гликемије труднице, тако расте и ризик од макрозомије и других компликација. Резултати *IADIPS* и студије *HAPO* указују на учесталост дијагнозе ГДМ, а преваленција се повећава до 16–20% трудноћа, што је у складу и с епидемијом гојазности. Више гојазних трудница значи и више фетуса с ризиком [22].

Животни век еритроцита током трудноће скраћен је на око 90 дана, тако да ниво *HbA1c* у трудноћи одражава гликемијску контролу током неколико претходних недеља. Чешће мерење *HbA1c* током трудноће може се користити као водич за терапијску одлуку у трудноћи праћеној дијабетесом [23]. У нашем испитивању вредност овог параметра одређивана је једном месечно, од постављања дијагнозе ГДМ до краја трудноће.

Док концентрација гликемије наташте показује тренд снижавања како трудноћа одмиче, повећање нивоа гликемије после оброка је веће и дуготрајније услед нарушене искористљивости гликозе посредоване инсулином, супресије ендогеног стварања глукозе и неадекватног повећања нивоа инсулина у првој фази

инсулинске секреције [24]. У нашем истраживању је утврђена статистички значајна разлика у просечним вредностима гликемијског профила (како наташте, тако и постпрандијалних гликемија и *HbA1c*) на почетку терапије, док на крају лечења инсулином, пред порођај, није забележена статистички значајна разлика у просечним вредностима гликемијског профила између две групе, што указује на оптималну гликорегулацију током трудноће. Ова разлика у вредностима профила гликемије, као и *HbA1c*, првобитно нас је усмерила на поделу испитаница на оне које ће одмах по постављању дијагнозе примати инсулин и на оне које ће у почетку бити подвргнуте ХДР, а касније и примени инсулина према недељним вредностима гликемије.

Лангер и сарадници [25] су објавили резултате проспективне рандомизираних студија на 2.450 жена са ГДМ у којој су поредили ефекте примене конвенционалне (субоптималне) и интензивне инсулинске терапије. У обе посматране групе утврђени су нижи перинатални морталитет у односу на 4.922 труднице без ГДМ (контролна група). У групи испитаница које су примале интензивну инсулинску терапију ниво гликемије је одређиван седам пута дневно, а исход у односу на контролну групу био је сличан, док је у групи испитаница које су лечене конвенционалном инсулинском терапијом концентрација гликемије мерена само четири пута дневно и забележен је значајно већи проценат завршавања трудноће царским резом и развојем макрозомије. Интензивно надгледање водило је до тога да су труднице узимале веће дозе инсулина (до 90 J дневно) и имале нижи проценат царског реза и макрозомије. Супротно наведеној, у студији *Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project* [26] утврђено је смањење степена макрозомије, али не и степена царског реза код 145 жена лечених интензивном инсулинском терапијом. Раније се инсулин чешће примењивао у две дневне дозе. Недавне студије су поредиле ефекте примене инсулина у две и четири дневне дозе и није забележена разлика у проценту завршавања трудноће царским резом, настанку макрозомије, дисточије рамена, превременог порођаја или неонаталне хипогликемије. Током интензивног лечења инсулином уочени су већи проценат хипогликемије код мајки (17%) и мања инциденција жутице и хипогликемије код новорођенчади [27].

Најубедљивији подаци о ефектима терапије ГДМ потичу из студије *ACHOIS* [11], где је испитивано 1.000 трудница које су испуниле критеријуме за ГДМ и које су сврстане у две групе: оне које су надгледање уобичајеним протоколом (применом само ХДР, ређе самоконтроле) и оне које су интензивно надгледање и лечене (чешће самоконтроле – једном недељно, по потреби примена инсулина). Циљ је био да се постигну вредности гликемије наташте до $5,5$ mmol/l, а два сата након оброка до $7,0$ mmol/l. Резултати ове студије су показали смањење учесталости тешких перинаталних исхода (смрт фетуса, дисточија рамена, преломи костију, парализа нерва) са 4% (у првој групи) на 1% (у другој групи), као и смањење телесне масе детета на

рођењу, макрозомије и рађања LGA детета. Показано је да интензивно лечење ГДМ смањује тешки перинатални морбидитет и побољшава квалитет живота и здравље ових жена [11, 22].

Пешон (Persson) и сарадници [28] су испитивали 202 жене са ГДМ које су лечене применом само ХДР или ХДР уз инсулин. Групи испитаница лечених само применом ХДР (14%) инсулин је додат у терапију када су нивои гликемије премашили одређене вредности. Учесталост макрозомије је била релативно ниска и није се разликовала у две групе. Једна епизода неонаталне хипогликемије или више њих забележено је код 30 новорођенчади у „ХДР“ групи и код 40 у „инсулинској“ групи. Наведени резултати су у складу с налазима наше студије, у којој је терапија инсулином увођена у тренутку када се применом ХДР није даље постижала добра гликорегулација. Дрексел (Drexel) и сарадници [29] су разматрали превенцију перинаталног морбидитета строгом метаболичком контролом. Инсулинска терапија је укључена без постепеног увођења дијете ако је барем једна вредност током OGTT била већа од 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Када је ниво гликемије прелазио прихватљиву вредност код трудница на ХДР, у терапију је укључиван инсулин. Учесталост макрозомије није се разликовала код интензивно лечених трудница са ГДМ у поређењу са контролном групом здравих испитаница, док је учесталост макрозомије у групи трудница са ГДМ које су мање интензивно лечене била значајно виша. У нашем истраживању показано је да је учесталост макрозомије у другој групи чешћа (9/25) него у првој (3/25). Показана је и разлика у телесној маси новорођенчади у односу на тип терапије (3652 g према 3520 g). Ови резултати се могу објаснити већим бројем хипогликемијских епизода, изостанком одговарајуће самоконтроле и непридржавањем терапијских препорука у потпуности код појединих трудница које су од почетка примале инсулин. У обе групе испитаница уочено је значајно смањење вредности HbA1c, чиме је постигнута задовољавајућа гликорегулација.

Неке студије су показале да је жена са ГДМ изложена два пута већем ризику од нежељеног исхода код новорођенчета [5]. Ефекти хипергликемије код мајке су удружени с развојем метаболичких проблема, укључујући настанак Т2ДМ код потомства [30].

ЗАКЉУЧАК

ГДМ је веома чест поремећај у трудноћи, посебно код жена с факторима ризика. Одговарајуће лечење ових трудница у значајној мери смањује ризик за развој компликација, како код мајке, тако и код плода. Наша искуства показују да је општа популација недовољно информисана о ГДМ. Новији критеријуми за дијагнозу ГДМ су све оштрији, што знатно повећава инциденцију ГДМ, премда још није постигнута сагласност око скрининга и дијагностичких критеријума. У нашем истраживању, у условима различитих приступа увођењу инсулинске терапије, постигнута је задовољавајућа гликорегулација у обе испитиване групе. У налазу OGTT уочена је статистичка разлика у просечним вредностима гликемије у 60. и 120. минуту, као и у просечним вредностима гликемије на таште, постпрандијалних гликемија и HbA1c између две групе испитаница, с тим да је била значајно већа у другој групи. Забележена је и значајна разлика између две групе трудница за HbA1c на почетку и на крају терапије.

Потребно је да се свим женама с факторима ризика благовремено предложи тестирање, а онима с претходним ГДМ да се саветује редовна провера толеранције на глукозу, липидног профила, телесне масе и крвног притиска. На тај начин би се успоставио континуирани програм надгледања ових жена. Свакако су неопходна даља истраживања, како би се испитао утицај различитих видова интензивне терапије у ГДМ на индивидуални краткорочни и дугорочни исход новорођенчета и мајке.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2010; 33(3):676-82.
2. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1998; 21(Suppl 2):B161-7.
3. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26:S5-20.
4. Albareda M, Caballero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, de Leiva A, et al. Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26:1199-205.
5. Ryan EA. Diagnosing gestational diabetes. *Diabetologia*. 2011; 54:480-6.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Gestational diabetes (Reaffirmed 2008.) *Obstet Gynecol*. 2001; 98:525-38.
7. Lazarus J. Medical disorders in pregnancy. In: Warrell D, Cox T, Benz E, Edward J. *Oxford Textbook of Medicine*. 4th ed. London: Oxford University Press; 2003. p.1352-70.
8. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004; 27(Suppl 1):S88-90.
9. O'Sullivan JB, Mahan C. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*. 1964; 13:278-85.
10. Combs A, Moses R. Aiming at new targets to achieve normoglycemia during pregnancy. *Diabetes Care*. 2011; 34:2331-2.
11. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al; for Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005; 352:2477-86.
12. Aronovitz A, Metzger BE. IV gestational diabetes mellitus. *ACP Medicine*. 2006; 29:5-7.
13. Major CA, Henry MJ, De Veciana M, Morgan MA. The effects of carbohydrate restriction in patients with diet-controlled gestational diabetes. *Obstet Gynecol*. 1998; 91:600-4.
14. Gabbe SG, Graves CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003; 102:857-68.
15. Hawkins JS. Glucose monitoring during pregnancy. *Curr Diab Rep*. 2010; 10:229-34.

16. Nesher R, Cerasi E. Modeling phasic insulin release: immediate and time-dependent effects of glucose. *Diabetes*. 2002; 51(Suppl 1):S53-9.
17. Hirsch I. Insulin analogs. *N Eng J Med*. 2005; 352:174-83.
18. Coustan DR. Delivery time, mode and management. In: Reece EA, Coustan DR, editors. *Diabetes Mellitus in Pregnancy*. New York: Churchill Livingstone; 1998. p.234-55.
19. Stotland NE, Caughey AB, Breed EM, Escobar GJ. Risk factors and obstetric complications associated with macrosomia. *Int J Gynecol Obstet*. 2004; 87:220-6.
20. Ogonowski J, Miazgowski T, Homa K, Celewicz Z, Kuczyńska M. Low predictive value of traditional risk factors in identifying women at risk for gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007; 2:1-6.
21. Langer O, Rodriguez D, Xenakis EMJ, McFarland MB, Berkus MD, Arrendondo F. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 170:1036-47.
22. Lindsay RS. Gestational diabetes: cost and consequences. *Diabetologia*. 2011; 54:227-9.
23. Jovanovic L, Savas H, Mehta M, Trujillo A, Pettit D. Frequent monitoring of A1C during pregnancy as a treatment tool to guide therapy. *Diabetes Care*. 2011; 34:53-4.
24. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003; 19:259-70.
25. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192:989-97.
26. Sermer M, Naylor CD, Farine D, , Kenshole AB, Ritchie JW, Gare DJ, et al. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project: a preliminary review. *Diabetes Care*. 1998; 21(Suppl 2):B33-42.
27. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimes for diabetes in pregnancy: randomized controlled trial. *BMJ*. 1999; 319(7219):1223-7.
28. Persson B, Strangenberg M, Hansson U, Nordlander E. Gestational diabetes mellitus (GDM): comparative evaluation of two treatment regimes, diet versus insulin and diet. *Diabetes*. 1985; 34(Suppl 2):101-3.
29. Drexel H, Bicher A, Sailer S, , Breier C, Lisch HJ, Braunsteiner H, et al. Prevention of perinatal morbidity by tight metabolic control in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1988; 11:761-8.
30. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2008; 31:340-6.

Changes in Parameters of Glycoregulation in Gestational Diabetes Mellitus Patients with Different Approach to Insulin Therapy Introduction

Violeta Mladenović¹, Aleksandar Djukić¹, Mirjana Varjačić², Djuro Macut³

¹Department of Endocrinology, Clinic for Internal Medicine, Clinical Center, Kragujevac, Serbia;

²Clinic for Gynecology and Obstetrics, Clinical Center, Kragujevac, Serbia;

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

SUMMARY

Introduction Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as any degree of glucose intolerance with onset or first recognition during pregnancy. The diagnosis of GDM is made by performing the oral glucose tolerance test (OGTT) in women with risk factors, usually during 24th to 28th week of gestation. The most common used insulin therapy regime is a conventional intensive insulin therapy with four daily doses.

Objective The aim of our study was to determine the changes in parameters of glycoregulation in GDM patients with different approach to the introduction of insulin therapy.

Methods Study group consisted of 50 pregnant women divided into two groups depending on the parameters of glycoregulation (glycemic profile and HbA1). Group 1 consisted of pregnant women initially treated with diet only and then, according to

glycemic profile and HbA1 profile, in the next few weeks with insulin therapy. Group 2 were pregnant women who were treated with insulin therapy immediately after GDM diagnosis.

Results There was a statistically significant difference in mean glycemia values in the 60th and 120th minute between the two groups ($p=0.001$). There was a difference in mean value of fasting blood and postprandial glucose between the two groups; it was higher in Group 2. There was a statistically significant difference between the two groups in HbA1c value at the beginning ($5.1 \pm 0.4\%$ vs. $5.42 \pm 0.43\%$, $p=0.005$) and at the end of therapy ($4.87 \pm 0.29\%$ vs. $5.1 \pm 0.39\%$, $p=0.018$).

Conclusion Satisfactory glycoregulation was achieved in both studied groups.

Keywords gestational diabetes; parameters of glycoregulation; insulin therapy

Примљен • Received: 18/07/2011

Ревизија • Revision: 24/11/2011

Прихваћен • Accepted: 22/12/2011

Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Familial Mediterranean Fever: Are They Related?

Cihat Sarkis¹, Erkan Caglar², Serdal Ugurlu³, Emel Cetinkaya⁴, Nilüfer Tekin⁵, Mubeccel Arslan⁶, Sebati Özdemir², Murat Tuncer²

¹Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Balikesir University School of Medicine, Balikesir, Turkey;

²Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Cerrahpasa Medical Faculty, University of Istanbul, Istanbul, Turkey;

³Division of Rheumatology, Department of Medicine, Cerrahpasa Medical Faculty, University of Istanbul, Istanbul, Turkey;

⁴Department of Internal Medicine, Fatih Sultan Mehmet Training and Education Hospital, Istanbul, Turkey;

⁵Department of Radiology, Bakirkoy Training and Education Hospital, Istanbul, Turkey;

⁶Department of Radiology, Cumhuriyet University School of Medicine, Sivas, Turkey

SUMMARY

Introduction Familial Mediterranean fever (FMF) is a periodic febrile disease characterized by acute recurrent episodes of serositis. Liver disease is not considered a part of the spectrum of clinical manifestations of FMF.

Objective The purpose of this study was to characterize the nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) that could be associated with familial Mediterranean fever (FMF).

Methods Clinical findings and treatment information of the patients with FMF were obtained from outpatient files. Weight, height, hip and waist circumference, blood pressure, blood C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), fibrinogen, glucose, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), triglycerides (TG), creatinine, alanine aminotransferase (ALT), and insulin levels were determined in all subjects, and additionally liver ultrasonography was performed for signs of hepatosteatosis.

Results Fifty-two age and gender matched patients with FMF, and 30 healthy controls were included in the study. The prevalence of metabolic syndrome in the patient group was determined to be significantly higher in the patient group compared to the healthy group. When FMF patients with and without hepatosteatosis were compared, the prevalence of metabolic syndrome was determined to be 6 vs. 3, respectively ($p < 0.001$). Eleven patients with FMF were found to have grade 1-2 hepatosteatosis, and only 6 of healthy subjects had grade 1 hepatosteatosis ($p = 0.901$).

Conclusion When compared with healthy controls, we found the prevalence of NAFLD was not increased in patients with FMF.

Keywords: familial Mediterranean fever; nonalcoholic fatty liver diseases; metabolic syndrome

INTRODUCTION

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive disease characterized by recurrent inflammatory febrile attacks of serosal and synovial membranes [1]. No study has shown association between FMF and nonamyloid liver disease; however several case reports have suggested such an association. Two cases of recurrent acute cryptogenic hepatitis were described in children with FMF. In a case report, generalized triglycerides storage examination by light microscopy showed no inflammation and fibrosis in the patient's biopsy sample [2, 3, 4]. In another case series, patients with FMF and cryptogenic cirrhosis were reported [5].

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) encompasses a wide spectrum of conditions associated with exceeding accumulation of fat in the liver ranging from simple steatosis to steatosis and signs of hepatocellular injury and inflammation (nonalcoholic steatohepatitis – NASH), and to cirrhosis. A growing body of evidence supports a central role of TNF- α

and other inflammatory cytokines (e.g. IL-6) in the progression from fatty liver to NASH [6]. During the FMF attack serum IL-6 levels increase. Increased TNF- α levels were reported in FMF patients with or without acute attacks [7, 8].

We investigated the prevalence of ultrasonography (USG) findings and NAFLD in FMF occurring in association with chronic inflammation.

OBJECTIVE

The purpose of this study was to characterize the nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) that may be associated with familial Mediterranean fever (FMF).

METHODS

Fifty-two patients with FMF and 30 healthy subjects were enrolled in the study. The study

Correspondence to:

Serdal UGURLU
Cerrahpasa Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim dalı
İstanbul, Turkey
drsugurlu@yahoo.com

involved patients under follow-up at the Rheumatology Outpatients' Clinic. Clinical findings and treatment information of the patients with FMF were obtained from their files. The control group included age and gender matched healthy subjects.

All the subjects completed a questionnaire that included questions detailing past medical history specially diabetes, hyperlipidemia, hypertension, liver disease and current medications. The patients were screened for viral (HCV) and metabolic diseases (Wilson disease) that can cause fatty liver disease; the subjects with positive results were excluded from the study.

Height was precisely measured without shoes by a stadiometer, and weight by an electronic scale to the nearest 0.1 kg with the participants clothed lightly. Waist circumference was measured from mid-point between the iliac crest site and the 10th rib, and hip circumference at the level of the greater trochanter. Blood pressure was measured on the right arm in the seated position using an automated sphygmomanometer, after a 5 min rest period. The mean systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) was calculated after three measurements. BMI was calculated by the mathematical formula with weight in kg/height m².

Blood samples were collected after overnight fasting to measure total cholesterol, LDL, HDL, TG, glucose, creatinine, ESR, CRP and insulin. Insulin levels were measured using the Immulite 2000 analyzer (DPC, Los Angeles, CA, USA) by the chemiluminescent immunometric assay and IR was determined by homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index [serum insulin (mg/dl) plasma glucose (mg/dl)/405] [9].

A diagnosis of metabolic syndrome was made if at least three of the proposed diagnostic criteria were met [blood pressure $\geq 130/85$ mmHg or use of anti-hypertensive medication; fasting plasma glucose ≥ 110 mg/dl or use of anti-diabetic medication; fasting triglycerides >150 mg/dl; HDL <40 mg/dl (men) or <50 mg/dl (women); and waist circumference >102 cm (men) or >88 cm (women)] [10, 11].

We scanned the prevalence of NAFLD by ultrasonographic method. Hepatic ultrasonographic examinations were carried out by experienced radiologists who were blinded to the clinical and laboratory details of participants at the time of the procedure. Hepatic US (Acuson, Sequoia 512, Siemens, Mountain View, CA) was used to diagnose a fatty liver and assess its degree. Echogenic hepatic fat accumulation intensities were graded semi-quantitatively according to the criteria described as follows: normal echogenicity; mild, slight diffuse increase in bright homogenous echoes in the liver parenchyma, with normal visualization of the diaphragm and portal and hepatic vein borders, and normal hepatorenal contrast if echogenic; moderate, diffuse increase in bright echoes in the liver parenchyma with slightly impaired visualization of the peripheral portal and hepatic vein borders; and a severe, marked increase in bright echoes at a shallow depth with deep attenuation and impaired visualization of the diaphragm and marked vasculature.

All participants gave informed consent and the Ethics Committee of the Sivas Cumhuriyet University Medical School approved the study.

Data are described using mean and standard deviation (SD) or median and inter-quartile range (IQR) (25%-75%) or number and proportion. Baseline characteristics across groups were compared using the Mann-Whitney U-tests, chi-square test, where appropriate. A two-tailed p value of <0.05 was considered significant. Statistical analysis was performed using SSPS 13.0.

RESULTS

Fifty-two age and gender matched patients with FMF and 30 healthy controls were included in the study (age 30.17 ± 9.59 vs. 33.03 ± 7.74 , $p=0.065$; gender 35 F/17 M vs. 18 F/ 12 M, $p=0.505$). The demographics and clinical characteristics and complaints of the patients with FMF are summarized in Table 1.

BMI, waist circumference, glucose, insulin, HOMA-IR, TG, HDL, LDL readings and prevalence of metabolic syndrome were found to be significantly higher in the patient group compared to the healthy group (Table 2).

When FMF patients with and without hepatosteatois were compared, the prevalence of metabolic syndrome was determined to be 6 (54.5%) vs. 3 (7.3%), respectively ($p=0.019$). LDL, TG levels, waist circumference, BMI, DBP readings, body weight and age were observed to be significantly greater in FMF patients with NAFLD, compared to those without NAFLD. Age, weight, SBP, DBP, BMI and LDL levels were determined to be significantly higher in the participants with hepatosteatois than in those without hepatosteatois (Table 3).

While 11 (21.1%) of those with FMF were found to have grade 1-2 hepatosteatois, only 6 (20%) of healthy subjects were determined to have 1 hepatosteatois ($p=0.901$).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with FMF characteristics

Characteristics		Total (52)
Age, mean $\pm$ SD (range), years		30.17 (± 9.59)
Disease duration, median, IQR (25%-75%), years		13.00 (7.75-23.50)
Treatment duration, median, IQR (25%-75%), year		2.00 (0.50-4.00)
Symptoms during attacks, n (%)	Fever	39 (75)
	Abdominal pain	46 (95.8)
	Chest pain	35 (74.5)
	Arthralgia, myalgia	35 (74.5)
	Peripheral arthritis	30 (56.6)
	Erysipelas-like lesions	12 (25)
Amyloidosis, n (%)		0 (0%)
Concomitant disease, n (%)*		0 (0%)

* Hypertension, diabetes mellitus and inflammatory bowel disease

Table 2. Baseline demographics, clinical and metabolic features of FMF and control subjects

		FMF	Healthy controls	p
Age (years)		30.17 (±9.59)	33.03 (±7.75)	0.065
Sex	Male	17 (32.7%)	12 (40%)	0.505
	Female	35 (67.3%)	18 (60%)	
Fibrinogen (gr/L)		255.91 (±62.97)	248.10 (±76.13)	0.696
SBP (mmHg)		113.35 (±13.62)	108.26 (±9.36)	0.234
BMI (kg/m ²)		24.95 (±5.87)	22.16 (±2.45)	0.016
Waist (cm)		103.25 (±11.83)	79.26 (±7.22)	<0.001
Glucose (mg/dl)		91.2 (±8.5)	85.53 (±4.28)	0.001
HDL (mg /dl)		39.61 (±9.27)	48.99 (± 12.60)	<0.001
LDL (mg /dl)		98.55 (±32.56)	113.67 (±28.48)	0.041
Insulin* (IU/ml)		8.19 (4.93-10.87)	5.88 (4.32-6.77)	0.026
HOMA-R*		1.87 (1.16-2.49)	1.23 (0.98-1.40)	0.009
TG* (mg/dl)		93.0 (65.0-150.0)	53.0 (33.75-101.0)	<0.001
ESR* (mm/h)		14.0 (6.25-18.0)	13.0 (8.75-23.0)	0.378
Metabolic syndrome		9 (17.3%)	0 (0%)	0.016

SBP – systolic blood pressure; BMI – Body Mass Index; HDL – high-density lipoprotein; LDL – low-density lipoprotein; HOMA-R – insulin resistance index; TG – triglycerides; ESR – erythrocyte sedimentation rate

* These parameters are expressed as median and IQR (25%-75%).

DISCUSSION

This study is the first to investigate NAFLD prevalence in FMF patients, where healthy subjects were enrolled as controls. We found NAFLD in 11 patients with FMF and in 6 healthy controls. A significantly increased prevalence of metabolic syndrome was observed in subjects with FMF compared to controls. LDL and HDL levels in patients with FMF were determined to be lower compared to the control group.

Two previous studies have described liver disease that is associated with FMF. First study by Tweezer et al. reported nine patients with cryptogenic cirrhosis in FMF. In this case series, cryptogenic cirrhosis was reported to be more prevalent in FMF patients compared to the general population. In liver biopsies of patients, only one patient (20%) was reported to have fatty changes accompanied by cirrhotic findings [5]. In the second study, Rimar et al. [12] results indicated that NAFLD was diagnosed based on a biopsy (74%) in 20 patients out of 27 with chronic liver disease but metabolic syndrome frequency had not increased when compared to the control group. This similar frequency of metabolic syndrome in the control group suggests that NAFLD has a different pathogenic path in patients with FMF. Proinflammatory cytokines that are

Table 3. Comparison of demographic characteristics, biochemical readings, prevalence of metabolic syndrome of FMF patients with and without NAFLD, and of all subjects in the study

FMF patients				All subjects		
NAFLD	Absent (41)	Present (11)	p	Absent (65)	Present (17)	p
Age (years)	26.46 (±7.37)	39.0 (± 9.34)	0.001	29.38 (±8.35)	37.24 (±8.39)	0.001
Male/ Female	9/26 (26/74) *	8/9 (47/53) *	0.124	21/38 (±35/65)	8/15 (35/65) *	0.945
Weight (kg)	65.68 (±13.52)	86.27 (±22.19)	0.013	64.90 (±11.59)	80.12 (±20.41)	<0.001
SBP (mmHg)	110.93 (±9.42)	121.67 (± 18.37)	0.133	91.03 (±17.88)	105.80 (±24.76)	0.018
DBP (mmHg)	71.00 (±10.39)	81.11 (±10.54)	0.035	71.00 (±10.39)	81.11 (±10.54)	0.032
BMI (kg/m ²)	22.90 (±3.49)	30.72 (±7.08)	<0.001	22.32 (±2.99)	28.35 (±6.65)	<0.001
Waist (cm)	87.10 (±14.04)	104.36 (±12.77)	0.002	82.84 (±11.89)	96.47 (±15.38)	0.115
Glucose (mg/dl)	90.04 (±8.77)	95.73 (±10.10)	0.120	87.88 (±7.39)	92.35 (±9.59)	0.181
HDL (mg/dl)	38.38 (±7.24)	40.82 (±10.20)	0.485	44.01 (±11.76)	42.76 (±11.00)	0.704
LDL (mg/dl)	87.4 8 (±32.35)	117.36 (± 28.82)	0.012	97.76 (±30.21)	123.41 (±32.02)	0.004
Fibrinogen(gr/L)	258.75 (±57.98)	271.38 (±63.32)	0.684	249.56 (± 66.14)	264.14 (±81.15)	0.524
AST(IU/L)	21.56 (±7.06)	25.73 (± 6.48)	0.095	20.50 (±6.30)	23.81 (±8.10)	0.228
ALT* (IU/L)	18.0 (13.0-24.0)	24.0 (19.0-13.0)	0.061	16.0 (13.0-21.75)	23.0 (18.0-27.0)	0.019
GGT (IU/L)	17.0 (12.0-23.0)	15.0 (12.0-30.0)	0.538	14.5 (12.0-22.25)	15.0 (11.5-21.5)	0.420
CRP* (mg/dl)	3.28 (1.31-9.94)	5.56 (2.62-12.3)	0.195	1.10 (0.7-4.29)	2.62 (0.5-9.21)	0.152
ESR* (mm/h)	12.0 (5.75-17.2)	16.5 (7.75-23.0)	0.145	12.5 (8.0-18.25)	16.5 (7.25-29.0)	0.152
Insulin* (IU/ml)	9.16 (5.11-11.6)	6.24 (4.3-9.08)	0.287	6.19 (4.85-10.12)	6.12 (4.83-7.86)	0.757
HOMA-R*	2.01 (1.16-2.53)	1.44 (1.10-2.18)	0.482	1.35 (1.12-2.20)	1.35 (1.13-1.95)	1.000
TG (mg/dl)*	85.0 (64.2-121.0)	184.0 93.0-237.0)	0.006	74.0 (54.0-107.5)	93.0 (43.5-222.0)	0.367
Metabolic syndrome	3 (7.3) *	6 (54.5) *	0.019	3 (4.6) *	6 (35.2) *	0.019

SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; BMI – body mass index; HDL – high-density lipoprotein; LDL – low-density lipoprotein; AST – aspartate aminotransferase; ALT – alanine aminotransferase; GGT – gamma-glutamyl transferase; CRP – C-reactive protein; ESR – erythrocyte sedimentation rate; HOMA-R – insulin resistance index; TG – triglycerides

* Numbers in parenthesis indicate percentages.

¶ Parameters are given as median and IQR (25%-75%).

elevated in FMF patients may play a role in the transformation of simple steatosis to NASH. Even though in our FMF positive study group there were more patients with metabolic syndrome, when compared to the healthy control group the co-occurrence of NAFLD and FMF had not increased significantly. The reason for this dissimilarity may have been caused by the different ways the studies were designed and by the different population groups included in the study.

NAFLD is also found in non-obese patients. Although a variety of causes like drugs, hereditary, and bowel diseases have been associated with steatohepatitis, the etiology of NAFLD in non-obese patients often remains unclear [13]. Specifically, patients with chronic inflammatory bowel disease usually are not obese and do not suffer from any components of the metabolic syndrome. NAFLD occurs in 15%-80% of patients with inflammatory bowel disease IBD [14]. IBD was present in 0.5% of FMF patients, compared to <0.1 in the general population [15]. Moreover, MEFV gene mutation is known to modify the clinical manifestation of Crohn's disease [16]. In the literature, the frequency of homozygous MEFV mutation was found in (70%-71%) FMF patients with cryptogenic cirrhosis [5, 12] may be an additional factor to help explain the relation of FMF with NAFLD. Due to increased concomitance of these two diseases and to potential contribution of MEFV gene mutation, persons with FMF may have a high risk for NAFLD. However, there was no clinical finding in our patients suggesting inflammatory intestinal disease.

Sonsuz et al. [17] reported hyperinsulinemia and hyperglycemia as common in non-diabetic non-obese patients with NASH. We found increased insulin and glucose levels in our FMF patients compared to the healthy controls; however, there was no more pronounced insulin and glucose elevation in the FMF patients determined to have NAFLD than in those without NAFLD. Similarly, no difference was observed with regard to insulin and glucose levels when we compared individuals with NAFLD with individuals without NAFLD (Table 3). Colchicine inhibits the release of insulin from pancreatic B cell [18]. For this reason, it might be possible that we could not find insulin resistance despite the increased prevalence of metabolic syndrome. In addition, steatosis found in our patients may only be a simple steatosis. In another study by Gholam et al. [19] supporting this finding, reported that subjects with NASH had more severe insulin resistance when compared to those with simple fatty liver. Due to normal ALT levels and to noninvasive scanning for hepatosteatosis, we might have faced a simple hepatosteatosis. However, ALT levels did not predict the extent of histological severity of liver disease [20]; in a previous series of NAFLD, aminotrans-

ferase levels did not differ in relation to the severity of steatosis, necroinflammatory infiltration and fibrosis [21].

Hyperlipidemia is a coexisting condition frequently associated with nonalcoholic fatty liver disease. Hypertriglyceridemia rather than hypercholesterolemia may increase the risk of nonalcoholic fatty liver disease [22]. We found significantly higher triglyceride levels in our patients compared to the healthy controls. In the study by Ugurlu et al. [23], serum cholesterol levels (total, HDL and LDL) in FMF patients were found to be low compared to healthy controls as was in our study. Low lipid levels in FMF can also be explained by the lipid lowering and perhaps anti-atherogenic effect of colchicine, which has been reported in several studies in the past [24-30]. Possible mechanisms were defined as an interference with the enterohepatic cycle of bile acids and lipids and hydroxymethyl-glutaryl-CoA reductase (HMG CoA) inhibition.

The short examination time required and noninvasiveness make abdominal ultrasonography the best screening method of NAFLD in the general population. Previous studies demonstrated that ultrasonography had a relatively high sensitivity (82-94%) and specificity (66-95%) in detecting fatty liver [31-35]. Ultrasonographic changes appear when steatosis is more than 15-20% of the liver [36]. Abdominal ultrasonography has been shown to have an acceptable level of sensitivity for detecting fatty liver, though it does not provide reliable quantitative information [37]. This method, despite its limitations mentioned above, is the leading imaging method for fatty liver examination. We investigated NAFLD in our patients by ultrasonography.

The limitations of our study are that it was cross-sectional, that the patients who were found to have NAFLD were not subjected to advanced diagnostic examinations and that the healthy controls did not precisely reflect the rates seen in the general population.

CONCLUSION

In one of case reports in the literature, reporting of simple steatosis in a FMF patient [4], and the presence of cryptogenic cirrhosis case series in FMF patients [5] indicates that NAFLD should be considered in FMF patients. Although we determined in our study that the prevalence of NAFLD did not increase, we found, on the other hand, that the prevalence of metabolic syndrome, the most important risk factor for NAFLD, was increased compared to healthy controls. Further studies are needed to evaluate the prevalence of NAFLD in FMF that follows an episodic course causing elevations in IL-1, IL-6 and TNF-alpha.

REFERENCES

1. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000; 14: 477-98.
2. Neequaye J, Jelly AE. Acute hepatitis in recurrent hereditary polyserositis (familial Mediterranean fever). *J Trop Pediatr*. 1994; 40:243-5.
3. Guardia J, Vilaseca J, Moragas A, Martinez-Vazquez JM, Bombi JA, Calders J, et al. Hepatitis in exanthemaus Mediterranean fever. *Hepatogastroenterology*. 1981; 28:81-3.
4. Moretti G, Le Bras M, Longy M, Veyret V, Bioulac P. Familial Mediterranean fever and fatty liver. Effect of a long time colchicine treatment on triglyceride storage. *Ann Intern Med*. 1981; 132:482-6.
5. Tweezer-Zaks N, Doron-Libner A, Weiss P, Ben-Horin S, Barshack I, Lidar M, et al. Familial Mediterranean fever and cryptogenic cirrhosis. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86:355-62.
6. Carter-Kent C, Zein NN, Feldstein AE. Cytokines in the pathogenesis of fatty liver and disease progression to steatohepatitis: implications for treatment. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:1036-42.
7. Drenth JP, van Deuren M, van der Ven-Jongekrijg J, Schalkwijk CG, van der Meer JW. Cytokine activation during attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Blood*. 1995; 85:3586-93.
8. Schattner A, Gurevitz A, Zemer D, Hahn T. Induced TNF production in vitro as a test for familial Mediterranean fever. *QJM*. 1996; 89:205-10.
9. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care*. 1998; 21:2191-2.
10. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106:3143-421.
11. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112:2735-52.
12. Rimar D, Rosner I, Rozenbaum M, Zuckerman E. Familial Mediterranean fever: an association with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Rheumatol*. 2011; 30(7):987-91.
13. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002; 346:1221-31.
14. Memon MA, Nelson H. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Colon. Rectal Surg*. 1996; 9:1-29.
15. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98:2594-604.
16. Fidler H, Chowdhury Y, Ackerman Z, Pollak RD, Crusius JB, Livneh A, et al. The familial Mediterranean fever (MEVF) gene as a modifier of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100:338-43.
17. Sonsuz A, Basaranoglu M, Bilir M, Senturk H, Akin P. Hyperinsulinemia in nondiabetic, both obese and nonobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97:495.
18. Giugliano D, Cerciello T, Passariello N, Torella R, Saccà L, Sgambato S, et al. Colchicine and insulin secretion in man. *Diabetes*. 1981; 30:1008-12.
19. Gholam PM, Flancbaum L, Machan JT, Charney DA, Kotler DP. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:399-408.
20. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology*. 2000; 118:1117-23.
21. Sonsuz A, Basaranoglu M, Ozbay G. Relationship between aminotransferase levels and histopathological findings in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95:1370-1.
22. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci*. 2000; 45:1929-34.
23. Ugurlu S, Seyahi E, Cetinkaya F, Ozbakir F, Balci H, Ozdogan H. Intima-media thickening in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48:911-5.
24. Stein O, Sanger L, Stein Y. Colchicine-induced inhibition of lipoprotein and protein secretion into the serum and lack of interference with secretion of biliary phospholipids and cholesterol by rat liver in vivo. *J Cell Biol*. 1974; 62:90-103.
25. Rubulis A, Rubert M, Faloan WW. Cholesterol lowering, fecal bile acid, and sterol changes during neomycin and colchicine. *Am J Clin Nutr*. 1970; 23:1251-9.
26. Ottery FD, Goldfarb S. Colchicine inhibits hepatic cholesterol synthesis and microsomal 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG CoA reductase) activity. *FEBS Lett*. 1976; 64:346-9.
27. Barnwell SG, Lowe PJ, Coleman R. The effects of colchicine on secretion into bile of bile salts, phospholipids, cholesterol and plasma membrane enzymes: bile salts are secreted unaccompanied by phospholipids and cholesterol. *Biochem J*. 1984; 220:723-31.
28. Pavelka M, Gangl A. Effects of colchicine on the intestinal transport of endogenous lipid. Ultrastructural, biochemical, and radiochemical studies in fasting rats. *Gastroenterology*. 1983; 84:544-55.
29. Wójcicki J, Hinek A, Jaworska M, Samochowiec L. The effect of colchicine on the development of experimental atherosclerosis in rabbits. *Pol J Pharmacol Pharm*. 1986; 38:343-8.
30. Lagrue G, Wegrowski J, Rhabar K, Meyer-Heine A, Balanger S, Robert AM, et al. Effect of colchicine on atherosclerosis. I. Clinical and biological studies. *Clin Physiol Biochem*. 1985; 3:221-5.
31. Graif M, Yanuka M, Baraz M, Blank A, Moshkovitz M, Kessler A, et al. Quantitative estimation of attenuation in ultrasound video images: correlation with histology in diffuse liver disease. *Invest Radiol*. 2000; 35:319-24.
32. Steinmaurer HJ, Jirak P, Walchshofer J, Clodi PH. Accuracy of sonography in the diagnosis of diffuse liver parenchymal diseases – comparison of sonography and liver histology. *Ultraschall Med*. 1984; 5:98-103.
33. Needleman L, Kurtz AB, Rifkin MD, Cooper HS, Pasto ME, Goldberg BB. Sonography of diffuse benign liver disease: accuracy of pattern recognition and grading. *AJR Am J Roentgenol*. 1986; 146: 1011-5.
34. Joseph AE, Savarymattu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol*. 1991; 43:26-31.
35. Mendler MH, Bouillet P, Le Sidaner A, Lavoine E, Labrousse F, Sautereau D, et al. Dual-energy CT in the diagnosis and quantification of fatty liver: limited clinical value in comparison to ultrasound scan and singleenergy CT, with special reference to iron overload. *J Hepatol*. 1998; 28:785-94.
36. Lupsor M, Badea R. Imaging diagnosis and quantification of hepatic steatosis: Is it an accepted alternative to needle biopsy? *Rom J Gastroenterol*. 2005; 14:419-25.
37. Scatarige JC, Scott WW, Donovan PJ, Siegelman SS, Sanders RC. Fatty infiltration of the liver: ultrasonographic and computed tomographic correlation. *J Ultrasound Med*. 1984; 3:9-14.

Неалкохолна болест масне јетре и породична медитеранска грозница: постоји ли повезаност?

Џихат Саркис¹, Еркан Џаглар², Сердал Угурлу³, Емел Џетинкаја⁴, Нилуфер Текин⁵, Мубеџел Арслан⁶, Себати Оздемир², Мурат Тунџер²

¹Одељење за гастроентерологију, Катедра за медицину, Медицински факултет Универзитета Баликесир, Баликесир, Турска;

²Одељење за гастроентерологију, Катедра за медицину, Медицински факултет Џерахпаша, Универзитет у Истанбулу, Истанбул, Турска;

³Одељење за реуматологију, Катедра за медицину, Медицински факултет Џерахпаша, Универзитет у Истанбулу, Истанбул, Турска;

⁴Катедра за интерну медицину, Болница за праксу и едукацију „Фатих Султан Мехмет“, Истанбул, Турска;

⁵Катедра за радиологију, Болница за праксу и едукацију Бакиркој, Истанбул, Турска;

⁶Одељење за радиологију, Медицински факултет Универзитета Џумхуријет, Сивас, Турска

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Породична медитеранска грозница (ПМГ) је наследно обољење с периодичном фебрилношћу коју одликују акутне појаве серозитиса које се понављају. Болест јетре се не сматра саставним делом клиничке слике ПМГ.

Циљ рада Испитивање је урађено да би се описала неалкохолна болест масне јетре (НБМЈ), која се понекад јавља удружено са ПМГ.

Методе рада Податке о клиничким налазима и лечењу болесника са ПМГ преузети су из амбулантне картотеке. Код свих болесника одређивани су: телесна тежина, обим карлице и струка, крвни притисак, ниво С-реактивног протеина (CRP) у крви, вредности седиментације еритроцита, фибриногена, гликемије, липопротеина мале густине (LDL), липопротеина велике густине (HDL), триглицерида, креатинина, аланинаминотрансферазе (ALT) и инсулина, а додатно је урађен

ултразвучни преглед јетре ради утврђивања знакова хепатостеатозе.

Резултати Испитивањем је обухваћена група од 52 болесника са ПМГ, одговарајуће старости и пола, и 30 здравих особа, које су чиниле контролну групу. Утврђено је да је учесталост метаболичког синдрома била значајно повишена у групи болесника у односу на контролну групу. Поређењем испитаника оболелих од ПМГ са хепатостеатозом и без ње установљено је да је учесталост метаболичког синдрома била 6, односно 3 ($p < 0,001$). Једанаест болесника са ПМГ имало је хепатостеатозу првог, другог и трећег степена, а само шест особа из контролне групе хепатостеатозу првог степена ($p = 0,901$).

Закључак Упоредивањем с контролном групом утврђено је да учесталост НБМЈ није била повишена код болесника са ПМГ.

Кључне речи: породична медитеранска грозница; неалкохолна болест масне јетре; метаболички синдром

Примљен • Received: 15/09/2011

Ревизија • Revision: 25/05/2012

Прихваћен • Accepted: 01/06/2012

Correlation of Serum Adiponectin and Leptin Concentrations with Anthropometric Parameters in Newborns

Snezana Palcevska-Kocevska¹, Natasa Aluloska¹, Marija Krstevska², Elena Shukarova-Angelovska¹, Ljiljana Kojik¹, Elizabeta Zisovska³, Dragoslav Kocevski⁴, Mirjana Kocova¹

¹University Pediatric Clinic, Skopje, Macedonia;

²Department of Medical and Experimental Biochemistry, University "Ss Cyril and Methodius", Medical School, Skopje, Macedonia;

³Neonatal Unit, Gynecology Clinic, Medical Faculty, University "Ss Cyril and Methodius", Skopje, Macedonia;

⁴Faculty for Agricultural Science and Food, University "Ss Cyril and Methodius", Skopje, Macedonia

SUMMARY

Introduction It has been shown that some adipocytokines and their mutual relationship can be indicators of fetal and neonatal growth. Physiological role of leptin and adiponectin in fetal and neonatal growth is not well established.

Objectives The aim of this study was to assess the correlation of the anthropometrics parameters and serum concentration of leptin and adiponectin levels in healthy newborns.

Methods A cohort of 110 neonates, born after uncomplicated singleton pregnancies at term, were classified as AGA (n=60), SGA (n=30) and LGA (n=20) according to the Lubchenco curves. Anthropometric parameters of the neonates: birth weight (BW), birth length (BL), body weight/body length ratio (BW/BL), Body Mass Index (BMI) and Ponderal Index (PI) were recorded after birth.

Results Mean serum leptin and adiponectin levels in both sexes were not significantly different (male: 1.85 ± 0.75 ; 29.51 ± 22.89 and female: 2.06 ± 0.99 ; 31.60 ± 23.51 ng/mL). There was a significant difference between leptin levels in AGA and LGA newborns (1.93 ± 0.84 vs. 3.12 ± 1.50 ng/mL) ($p < 0.05$), and in adiponectin levels between AGA and LGA compared to SGA newborns (32.8 ± 23.29 and 43.40 ± 31.24 vs. 12.67 ± 2.43 ng/mL, respectively; $p < 0.05$; $p < 0.05$). Leptin and adiponectin levels were positively correlated with BW ($r = 0.63$ and $r = 0.41$), BL ($r = 0.63$, $r = 0.42$), BW/BL ($r = 0.61$, $r = 0.41$), BMI ($r = 0.54$, $r = 0.35$), and PI ($r = 0.47$, $r = 0.29$, ($p < 0.01$).

Conclusion Significantly higher adiponectin levels were found in AGA neonates compared to SGA neonates. Leptin and adiponectin levels were positively correlated with birth weight. These findings suggest that these adipocytokines may be involved in fetal growth regulation.

Keywords: leptin; adiponektin; anthropometric parameters; newborn

INTRODUCTION

Fetal growth is determined by many factors, including genetic factors, placental flow, and comorbidities. It has been generally accepted that the growth of the fetus is not dependent on growth hormone, but other growth factors such as insulin and other insulin growth factors – IGF1, IGF2, etc [1]. Recently it has been shown that some adipocytokines and their mutual relationship can be indicators of fetal and neonatal growth.

Leptin and adiponectin are proteins secreted mostly by adipose tissues, and in minor proportion, by some other tissues. Leptin is a regulating protein that is involved in balance between energy intake and expenditure. High levels of leptin are noticed in overweight neonates, leading to conclusion that they are markers of growth [2]. Like in adults, higher concentrations of fetal leptin leads to higher fetal fat, leading to the conclusion that the fetal fat is capable of producing leptin accordingly [3, 4]. The mechanism and factors that produce leptin in fetus are still unknown. In addition, placental secretion of leptin has been also con-

firmed in order to maintain the pregnancy and feto-maternal adaptation, and therefore has a role in the fetal growth [5].

Adiponectin is produced by fat tissue only, and has a role in glucose and lipid metabolism. Therefore, it is an important predictor of metabolic disease, diabetes, hyperlipidemia. Little is known about the level of adiponectin in fetus and its significance for further neonatal development. However, Tsai et al. [6] postulated that large neonates have higher level of adiponectin than those with appropriate weight. Sivan et al. [7] confirmed that adiponectin was present in cord blood at significantly higher levels than those measured in blood of older children.

It has been well known that children have higher levels of leptin according to the total body fat mass, and they vary in different age and gender [8, 9]. Studies in neonatal cohorts were made including comparisons with different parameters – birth weight, gestation, maternal BMI [10]. However, data about the levels of adipocytokines in healthy neonates are still not well defined, as well as its significance of their levels in future weight gain of a child.

Correspondence to:

Snežana PALCEVSKA-KOCEVSKA
Partizanski Odredi 17 A1/I-10
1000, Skopje
R. Macedonia
zanpal@hotmail.com

OBJECTIVE

The aim of this study was to assess the correlation of the anthropometrics parameters with leptin and adiponectin levels in healthy newborns.

METHODS

A cohort of 110 (61 female and 49 male) neonates, born from uncomplicated, singleton pregnancies at term i.e., between 37 and 42 gestational weeks was evaluated in the study. Neonates with risk factors (maternal diabetes, stressful delivery, infection, etc.), were excluded from the study.

Anthropometric measurements were made at birth, including length, weight and head circumference, body weight/body length. Because a single standard anthropometrics factor (BW; BL) cannot assess the nutritional status of newborn properly, we also used combinations of two anthropometric factors: Ponderal index (PI), and Body Mass Index (BMI). PI and BMI are expressed by the following formulas: $PI = \text{body weight (g)} / [\text{body length (cm)}]^3 \times 100$ and $BMI = \text{body weight (kg)} / \text{birth length}^2 \text{ (m)}$.

The neonates were categorized in three groups according to the Lubchenco [11]; curves as: appropriate for gestational age (AGA – birth weight between 10th and 90th percentiles), large for gestational age (LGA – birth weight more than 90th percentile) and small for gestational age (SGA – birth weight lower than 10th percentile). Gestational age at birth was calculated from the last menstrual period, supported by ultrasound measurements and confirmed by Dubowitz scoring [12].

Serum levels of leptin and adiponectin in fasting state were determined from a blood sample at regular control visit from each neonate. Blood samples were taken at least 48 hours after delivery (and not from cord blood) with the purpose of avoiding any bias of hormones deriving from maternal tissues [13]. The blood samples were immediately centrifuged and stored at -20°C until assayed.

Serum adiponectin and leptin concentrations were measured by the ELISA method (Human DRG Instruments GmbH, Germany). The limit of sensitivity of adipo-

nectin assay was 0.78 ng/ml. and the intra- and inter-assay coefficient of variations (CV%) were 0.9-7.4 and 2.4-8.4 ng/mL respectively. The sensitivity of the DRG Leptin ELISA was 1.0 ng/mL, and the intra- and inter- assay CV % ranged from 5.9 5-6.91 and 8.66-11.55, respectively.

Correlation between the anthropometric parameters and adiponectin and leptin were statistically analyzed using STATISTICA program, one way ANOVA, LSD test and Spearman rank correlations.

The study was reviewed and approved by the Institutional Rewired Board of the hospital. Informed consent was obtained from all mothers before blood samples were taken and inclusion of their infants in the study.

RESULTS

The neonates' anthropometric data, leptin and adiponectin serum concentrations are presented in Table 1. Mean birth weight of the newborns classified as AGA (n=60), SGA (n=30) and LGA (n=20) was 3443 ± 338 g, 4604 ± 484 g and 2409 ± 295 g, respectively. Mean birth length, and birth weight/birth length ratio were 50.65 ± 2.1 cm (68.00 ± 6.28 g/cm) for AGA, 52.70 ± 4.45 cm (87.88 ± 11.41 g/cm) for LGA and 46.69 ± 2.00 cm (51.50 ± 4.79 g/cm) for SGA, respectively. These marked differences between above mentioned anthropometric values were transposed also to the ponderal and body mass index values of the groups stressing the difference between LGA (3.30 ± 1.23 ; 16.94 ± 3.87) compared to AGA (2.67 ± 0.46 ; 13.46 ± 1.6) and SGA (2.37 ± 0.21 ; 11.03 ± 0.86), respectively.

No marked differences were observed in anthropometric data of both sexes.

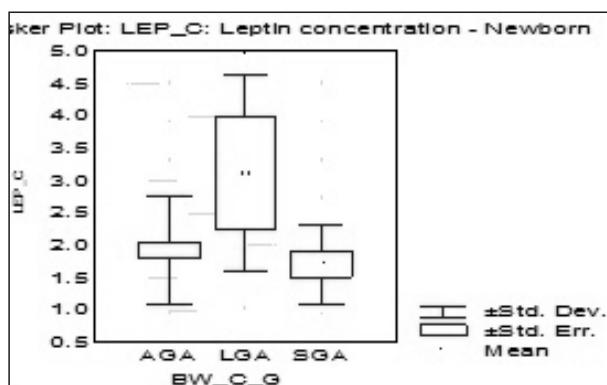
Significantly higher level of leptin concentration was observed in LGA (3.12 ± 1.50) compared to AGA and SGA. On the other side the leptin concentration in AGA (1.93 ± 0.84) and SGA (1.71 ± 0.61) group did not differ significantly.

Adiponectin levels in SGA group were significantly lower compared to AGA and LGA groups (12.67 ± 2.43 vs. 32.80 ± 23.29 and 43.40 ± 31.24), respectively. No significant difference in adiponectine levels between AGA and SGA groups were monitored (Graphs 1 and 2).

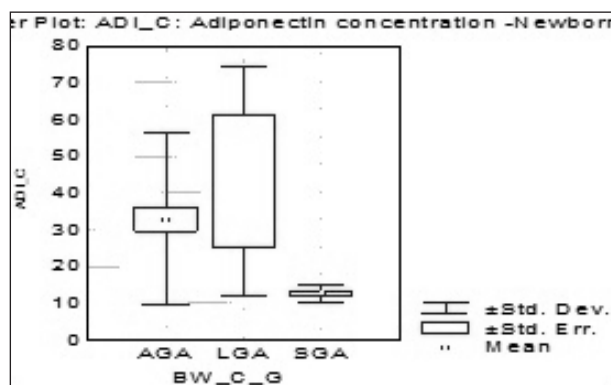
Table 1. Clinical characteristics of newborns, leptin and adiponectin concentration in newborn's serum

Parameter	AGA	LGA	SGA	Total
Birth weight (kg)	3.44 ± 0.33	4.60 ± 0.48	2.40 ± 0.29	3.48 ± 0.37
Birth length (cm)	49.65 ± 2.1	52.7 ± 0.45	46.69 ± 2.09	50.02 ± 2.88
Birth weight/Body Length ratio (g/cm)	68.00 ± 6.28	87.88 ± 11.41	51.50 ± 4.79	69.13 ± 0.49
Ponderal (Rohrer) Index	2.67 ± 0.46	3.30 ± 1.23	2.37 ± 0.21	2.78 ± 0.64
Body Mass Index	13.46 ± 1.6	16.94 ± 3.87	11.03 ± 0.86	13.81 ± 2.11
Leptin concentration (ng/mL)	1.93 ± 0.84^a	3.12 ± 1.50^{ab}	1.71 ± 0.61^b	1.96 ± 0.88
Adiponectin concentration (ng/mL)	32.80 ± 23.29^a	43.40 ± 31.24^b	12.67 ± 2.43^{ab}	30.61 ± 23.04

^{a,b} Values with same superscript are significantly different (p<0.05).



Graph 1. Whisker plots for leptin concentrations in different groups



Graph 2. Whisker Plots for adiponectin concentrations in different groups

Table 2. Spearman Rank Order Correlations (r) between anthropometric data, leptin and adiponectin concentrations

Parameter	BMI	PI	BW	BW/BL	BL
Leptin	0.5492	0.4746	0.6359	0.6153	0.6331
Adiponectin	0.3507	0.2952	0.4360	0.4155	0.4266

All correlation coefficients were statistically significant ($p < 0.001$).

Neither leptin nor adiponectin levels were significantly different in males compared to female newborns; therefore no additional adjustment for gender was performed during the analysis. These findings support the thesis that other factors influence leptin and adiponectin serum concentration in this starting growth period of the newborn [7, 14, 15].

Considering the analyzed newborns as one population, leptin and adiponectin levels were strongly correlated with all anthropometric variables ($p < 0.001$) as can be seen in Table 2.

DISCUSSION

The correlation between maternal weight and fetal measurements (weight, length, ponderal index) is still poorly understood. Maternal diabetes and genetic factors (height and weight of the parents) are the only known factors so far that are positively correlated with the increased neonatal weight. It is known that there is not always correlation between BMI of mothers with the weight of the neonate. Therefore other mechanisms are still to be evaluated. Recently several studies about the levels of some adipokines and neonatal size were conducted especially leptin and adiponectin [8, 10, 16, 17, 18]. However, some other adipokines were studied trying to explain this correlation, i.e. resistin [19], vaspin, amylin [20], etc. As it can be seen, neonatal weight and length depend on many factors that can mutually interact.

Leptin is a product of gene, and serves as a regulator between the amount of adipose tissue and energy expenditure through influence on satiety centers in hypothalamus [21]. Since the fetus cannot have satiety response to the energy taken by the placenta, the reason for leptin levels in newborn is still unknown. Several studies in different populations showed that leptin level was positively cor-

related with the newborn's weight [8, 16]. Our data confirm these data in our population including all ethnicity groups – Macedonian, Albanian or Roma babies. One way ANOVA analysis revealed that leptin levels in LGA babies were significantly elevated compared to AGA and SGA. On the contrary, no significant difference in leptin levels was observed between sexes. Leptin levels were positively correlated with birth weight, birth length, body weight/body length which is a good parameter of fat content in the newborn. It is still not known why leptin levels are more elevated in newborns than in other age groups (prepubertal children, adults) in comparison to fetal mass in these groups, and remains to be clarified. Placental production of leptin, and therefore initiation for the beginning of birth could be the cause.

The role of adiponectin is more complicated, since it has been shown that it has negatively correlated with the body fat in adults, especially in obesity [22]. Few studies made in newborns have shown that adiponectin levels are decreased in newborns of mothers with diabetes or insulin resistance [23]. There was no correlation between adiponectin levels and weight in neonates of normal mothers in this study. However, in several other studies a positive correlation between neonatal size and adiponectine levels in blood cord, unlike the studies in adults, were found [6, 7, 15]. Our study also showed a positive correlation between neonatal weight and adiponectine levels, without detected significance between two genders. In the group of SGA significantly lower values of adiponectin levels were found, such as in studies of Martos-Moreno et al. [24].

CONCLUSION

Most of the studies in the literature were made on the umbilical cord sampling. The importance of this study is that these data for above mentioned correlations are confirmed in neonatal blood sampling as well. This study confirms that these adipocytokines may be involved in fetal growth regulation. A significantly higher adiponectin levels were found in the AGA neonates compared to lower values in the SGA neonates. Leptin and adiponectine levels positively correlate with birth weight.

REFERENCES

1. Fowden AL. The role of insulin in prenatal growth. *J Dev Physiol.* 1989; 12:173-82.
2. Lepercq J, Lahlou N, Timsit J, Girard J, Hauguel-de Mouzon SH. Macrosomia revisited: ponderal index and leptin delineate subtypes of fetal overgrowth. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181:621-5.
3. Clapp JF III, Kiess W. Cord blood leptin reflects fetal fat mass. *J Soc Gynecol Invest.* 1998; 5:300-3.
4. Lepercq J, Challier JC, Guerre-Millo M, Cauzac M, Vidal H, Haugue de Mouzon S. Prenatal leptin production: evidence that fetal adipose tissue produces leptin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:2409-13.
5. Yura S, Sagawa N, Ogawa Y, Masuzaki H, Mise H, Matsumoto T, et al. Augmentation of leptin synthesis and secretion through activation of protein kinases A and C in cultured human trophoblastic cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(10):3609-14.
6. Tsai PJ, Yu CH, Hsu SP, Lee YH, Chiou CH, Hsu YW, et al. Cord plasma concentrations of adiponectin and leptin in healthy term neonates: positive correlation with birth weight and neonatal adiposity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 61(1):88-93.
7. Sivan E, Mazaki-Tovi S, Pariente C, Efraty Y, Schiff E, Hemi R, et al. Adiponectin in human cord blood: relation to fetal birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(12):5656-60.
8. Hassink SG, Sheslow DV, de Lancey E, Opentanova I, Considine RV, Caro JF. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatrics.* 1996; 98:201-3.
9. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Müller J, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(9):2904-10.
10. Marinoni E, Corona G, Ciardo F, Letizia C, Moscarini M, Di Iorio R. Changes in the interrelationship between leptin, resistin and adiponectin in early neonatal life. *Front Biosci (Elite Ed).* 2010; 2:52-8.
11. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr.* 1967; 71:159-63.
12. Dubowitz LM, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr.* 1970; 77(1):1-10.
13. Bozzola E, Meazza C, Arvigo M, Travaglini P, Pagani S, Stronati M, et al. Role of adiponectin and leptin on body development in infants during the first year of life. *Ital J Pediatr.* 2010; 36:26.
14. Zare F, Moradzirkohi A, Maghbooli Zh, Hossein-Nezhad A, Rahmani M, Larijani B. Relationship between serum umbilical cord and maternal leptin and adiponectin concentration with fetal growth parameters. *Iranian J Publ Health.* 2007, A supplementary issue on Osteoporosis; 75-9.
15. Pardo I, Geloneze B, Tambascia M, Barros-Filho A. Hyperadiponectinemia in newborns: relationship with leptin levels and birth weight. *Obes Res.* 2004; 12:521-24.
16. Schubring C, Kiess W, Englaro P, Rascher W, Dötsch J, Hanitsch S, et al. Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid, and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(5):1480-3.
17. Cekmez F, Pirgon O, Tanju IA, Ipcioglu OM. Cord plasma concentrations of visfatin, adiponectin and insulin in healthy term neonates: positive correlation with birthweight. *Int J Biomed Sci.* 2009; 5(3):257-60.
18. Stoll-Becker S, Kreuder J, Reiss I. Influence of gestational age and intrauterine growth on leptin concentrations in venous cord blood of human newborns. *Clin Pediatr.* 2003; 215:3-8.
19. Wang J, Shang LX, Dong X, Wang X, Wu N, Wang SH, et al. Relationship of adiponectin and resistin levels in umbilical serum, maternal serum and placenta with neonatal birth weight. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010; 50(5):432-8.
20. Caminos JE, Bravo SB, Garcés MF, González CR, Cepeda LA, González AC, et al. Vaspin and amylin are expressed in human and rat placenta and regulated by nutritional status. *Histol Histopathol.* 2009; 24(8):979-90.
21. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang P, Considine RV. Leptin. The tale of an obesity gene. *Diabetes.* 1996; 45:1455-62.
22. Arita, Y, Kihara, S, Ouchi, N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 257:79-83.
23. Lindsay RS, Walker JD, Havel P, Hamilton BA, Calder AA, Johnstone FD. Adiponectin is present in cord blood but is unrelated to birth weight. *Diabetes Care.* 2003; 26:2244-9.
24. Martos-Moreno GA, Barrios V, Sáenz de Pipaón M, Pozo J, Dorronsoro I, Martínez-Biarge M, et al. Influence of prematurity and growth restriction on the adipokine profile, IGF1, and ghrelin levels in cord blood: relationship with glucose metabolism. *Eur J Endocrinol.* 2009; 161(3):381-9.

Корелација нивоа адипонектина и лептина у серуму с антропометријским параметрима код новорођенчади

Снежана Палчевска-Коцевска¹, Наташа Алулоска¹, Марија Крстевска², Елена Шукарова-Ангеловска¹, Љиљана Којик¹, Елизабета Зисовска³, Драгослав Коцевски⁴, Мирјана Коцова¹

¹Универзитетска дечја клиника, Скопје, Македонија;

²Одсек за медицинску и експерименталну биохемију, Медицински факултет, Универзитет „Свети Ћирило и Методије“, Скопје, Македонија;

³Неонатална јединица, Гинеколошка клиника, Медицински факултет, Универзитет „Свети Ћирило и Методије“, Скопје, Македонија;

⁴Факултет за пољопривреду и храну, Универзитет „Свети Ћирило и Методије“, Скопје, Македонија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Показано је да неки адипоцитокени и њихови узајамни односи могу бити индикатори раста фетуса и новорођенчета. Физиолошки утицај нивоа лептина и адипонектина на овај раст није довољно разјашњен.

Циљ рада Циљ студије била је процена корелације антропометријских параметара и концентрације лептина и адипонектина у серуму здраве новорођенчади.

Методе рада Група од 110 новорођенчади рођене из некомплицованих појединачних терминских трудноћа подељена је, на основу Љубченкових кривуља, на три мање групе: новорођену децу оптималног раста и развоја за гестациони узраст (AGA), коју је чинило 60 деце, децу малу за гестациони узраст (SGA) са 30 деце и новорођенчад велику за гестациони узраст (LGA), у којој је било 20 деце. Антропометријски параметри новорођенчади (тежина и дужина на рођењу, однос телесне тежине и дужине, индекс телесне масе и пондерални индекс) забележени су после порођаја.

Резултати Средњи ниво лептина и адипонектина у серуму беба оба пола није се значајно разликовао (дечади: $1,85 \pm 0,75$ и $29,51 \pm 22,89$ ng/ml; девојчице: $2,06 \pm 0,99$ и $31,60 \pm 23,51$ ng/ml). Забележена је значајна разлика у нивоу лептина између AGA и LGA новорођенчади ($1,93 \pm 0,84$ према $3,12 \pm 1,50$ ng/ml; $p < 0,05$), и у нивоу адипонектина између AGA и LGA у поређењу са SGA новорођенчади ($32,8 \pm 23,29$ и $43,40 \pm 31,24$ према $12,67 \pm 2,43$ ng/ml, редом; $p < 0,05$; $p < 0,05$). Нивои лептина и адипонектина били су у позитивној корелацији с тежином на рођењу ($r = 0,63$; $r = 0,41$), дужином на рођењу ($r = 0,63$; $r = 0,42$), односом ова два параметра ($r = 0,61$; $r = 0,41$), индексом телесне масе ($r = 0,54$; $r = 0,35$) и пондералним индексом ($r = 0,47$; $r = 0,29$, $p < 0,01$).

Закључак Значајно више концентрације адипонектина у серуму утврђене су код AGA новорођенчади у поређењу са SGA децом. Лептин и адипонектин били су у позитивној корелацији с тежином на рођењу. Овакви налази указују на то да ови адипоцитокени играју улогу у регулацији раста фетуса.

Кључне речи: лептин; адипонектин; антропометријски параметри; новорођенчад

Значај срчаног тропонина И друге генерације у раном испитивању хипоксичко-исхемијске енцефалопатије после перинаталне асфиксије

Александра М. Симовић^{1,2}, Зоран Игрутиновић^{1,2}, Слободан Обрадовић^{1,2}, Драгана Ристић¹, Биљана Вулетић^{1,2}, Марија Радовановић^{1,2}

¹Клиника за педијатрију, Клинички центар „Крагујевац“, Крагујевац, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Срчани тропонини И и Т се последњих година све чешће користе као дијагностички и прогностички параметри исхемијског оштећења срца одраслих и новорођенчади.

Циљ рада Циљ рада је био да се испита значај срчаног тропонина И (*cTnI*) друге генерације као раног индикатора постојања и тежине хипоксичко-исхемијске енцефалопатије (ХИЕ) код новорођенчади.

Методе рада Испитано је 55 терминске новорођенчади са ХИЕ, дијагностикованом на основу клиничког налаза и ултразвучног прегледа централног нервног система. Концентрација *cTnI-ultra* у серуму одређивана је имуноензимском методом у прва 24 часа до 48 часова по рођењу, а добијени резултати су упоређивани с вредностима истог параметра код 36 здраве новорођенчади такође рођене у термину (контролна група).

Резултати Концентрација *cTnI-ultra* у серуму била је значајно већа ($p < 0,0005$) у групи новорођенчади са ХИЕ ($0,135 \pm 0,207 \mu\text{g/l}$; медијана $0,07$ ($0,01-0,16$) $\mu\text{g/l}$) у односу на контролну групу ($0,0183 \pm 0,026 \mu\text{g/l}$; медијана $0,01$ ($0,01-0,01$) $\mu\text{g/l}$), при чему се ниво *cTnI-ultra* повећавао сразмерно клиничким стадијумима ХИЕ. Повећање *cTnI-ultra* веће од $0,12 \mu\text{g/l}$ указивало је на значајно церебрално оштећење, са сензитивношћу од 75% и специфичношћу од 72,2%, док је ниво *cTnI-ultra* веће од $0,13 \mu\text{g/l}$ био значајан предиктор смртог исхода, са сензитивношћу од 76,9% и специфичношћу од 73,8%.

Закључак Ниво *cTnI-ultra* у серуму високо корелира с клиничким и ултразвучним налазом код новорођенчади са ХИЕ, те се може користити као значајан дијагностичко-прогностички показатељ при овом патолошком стању.

Кључне речи: хипоксичко-исхемијска енцефалопатија; тропонин И; новорођенче; прогноза

УВОД

Постасфиктички или постхипоксички синдром (*status post hypoxiam*) новорођенчета обухвата церебралне, кардиоваскуларне, плућне, метаболичке и друге компликације различитог интензитета и трајања [1, 2].

Неонатална енцефалопатија је есенцијални критеријум за постнатално дијагностиковање перинаталне асфиксије [1, 2]. Најчешће се дефинише Сарнатовим (*Sarnat*) скором [3], као комбинацијом клиничког и електрофизиолошког (ЕЕГ) сора. Овај систем бодовања уведен је 1976. године и користи се за процену стадијума хипоксичко-исхемијске енцефалопатије (ХИЕ). Изводи се у прва 24 сата по рођењу и може се користити за удаљену прогнозу [3, 4].

Прогноза ХИЕ је у директној вези с њеном тежином [1, 5, 6, 7]. Док први степен ХИЕ углавном има добру прогнозу, само мали број деце са значајном енцефалопатијом преживљава без последица. Врло често код новорођене деце са другим до трећим стадијумом ХИЕ настају дуготрајне последице, као што су церебрална парализа, кашњење у психомоторном развоју, оштећења вида и/или слуха

и бихејвиорални проблеми или минимална церебрална дисфункција. У основи церебралног оштећења је рана ћелијска смрт, а највероватнији механизам се заснива на утицају производа слободних кисеоникових радикала, уласку унутарћелијског калцијума и апоптози. Рано лечење се заснива на блокирању ових процеса и ограничавању секундарног оштећења можданих ћелија [8].

Срчани тропонини (*cTn*) постали су данас тзв. златни стандард у дијагностиковању акутног инфаркта миокарда код одраслих особа [9-15]. Последњих година у жижи интересовања научне јавности је њихова примена у откривању клинички неманифестне лезије миокарда [16-20], те је одређивање њиховог нивоа у серуму нашло примену и у раном испитивању ХИЕ, као и у процени ризика за значајно церебрално оштећење, односно евентуални смртни исход [21-25].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се утврди значајност разлике у нивоу срчаног тропонина И (*cTnI-ultra*) у прва 24 часа, односно у првих 48 часова

Correspondence to:

Aleksandra SIMOVIĆ
Centar za neonatologiju
Klinika za pedijatriju
Klinički centar „Kragujevac“
Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac
Srbija
aleksandra.simovic@yahoo.com

по рођењу, између група терминске новорођенчади са ХИЕ и оних без ње. Додатни циљ је био да се прецизно утврди предиктивна вредност *cTnI-ultra* за значајно церебрално оштећење (дифузна церебрална леукомалија) и/или смртни исход.

МЕТОДЕ РАДА

Студија је обављена од августа 2007. до јануара 2010. године. По типу је била ретроспективно-проспективна и неинтервентна. Ниједна дијагностичка метода није била коришћена због саме студије, већ је примењена у оквиру референтних неонатолошких протокола и била одобрена од стране родитеља деце, у виду писане сагласности, као и одлуком Етичког одбора матичне институције (бр. 01-613).

На основу претходно извршене пилот-студије, где је коришћењем Фишеровог (*Fisher*) и Студентовог *t*-теста добијена статистички значајна разлика у нивоу *cTnI*, као основној варијабли у посматраним групама (ако је снага студије 80%, а ниво статистичке значајности 0,05), коришћењем готовог статистичког програма (www.quantitativeskills.com/sisa/calculations/samsize.htm) одређено је да је потребан број испитаника у експерименталној групи 36. Током ове трогодишње студије испитано је 91 дете: 55 терминске новорођенчади са ХИЕ, дефинисаном у првих 12 часова по рођењу на основу Сарнатовог скорa у три клиничка стадијума (ХИЕ I-III), и 36 здраве новорођенчади такође рођене у термину (контролна група).

Критеријуми за укључење испитаника у студију били су [1, 5, 19]: анамнестички подаци о феталној асфиксији и/или гинеколошко-акушерским компликацијама, кардиореспираторна и неуролошка депресија дефинисана Апгар скором <4 у првом минуту и <7 у петом минуту по рођењу, метаболичка ацидоза дефинисана као ниво лактата већи од 3,7 mmol/l у првих 1-12 часова по рођењу (анализиран је капиларни артеријализовани узорак крви на гасном анализатору *Gem Premier 3000*), конвулзије у првих 48 часова по рођењу, хипотонија или кома, хипотензија и/или олигурија и мултиорганска инсуфицијенција.

Критеријуми за искључење испитаника из студије, да би се избегло повећање нивоа *cTnI* друге етиологије, били су: доказана урођена срчана мана (хипоплазија левог срца, вентрикуларни септални дефект и стеноза плућне артерије код по једног болесника и атријални септални дефект код два детета), хромозомска аберација (један болесник с Едвардсовим синдромом и два болесника с Дауновим синдромом) или конатална сепса (девет испитаника с позитивном хемокултуром).

Свим испитаницима је одређиван ниво *cTnI* друге генерације у серуму у прва 24 часа до 48 часова по рођењу имуноензимском методом на апарату *Biomérieux mini Vidas*, техником *ELFA* (енгл. *enzyme-linked fluorescent assay*). Код одраслих особа под нормалним вредностима (99. перцентил) сматрао се ниво *cTnI-ultra* мањи од 0,01 µg/l, с коефицијентом варијабилно-

сти од 10% за овај тип имунохемијског анализатора (0,01-0,11 µg/l), [26]. Код новорођенчади се још не зна референтни опсег за *cTnI* друге генерације, док је за *cTnI* прве генерације у распону од 0,01 до 2,8 µg/l, у зависности од аутора [20, 27, 28].

Истовремено с одређивањем *cTnI-ultra* у серуму сви испитаници су подвргнути неуросонографском прегледу кроз велику фонтанелу у прва два дана по рођењу. Код испитаника с раним повећањем *cTnI-ultra* неуросонографски прегледи су понављани једном недељно током првог месеца по рођењу.

За анализу основних клиничких одлика испитане деце коришћене су методе дескриптивне статистике – аритметичка средина, стандардна девијација и проценти. За приказивање средњих вредности *cTnI*, чија расподела није била нормална, коришћене су методе дескриптивне статистике – медијана, кватили и проценти. За поређење средњих вредности варијабли две популације коришћен је Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) тест. Да ли је нека нумеричка варијабла погодна да буде маркер испитивано је помоћу ROC крива.

РЕЗУЛТАТИ

Контролну групу чинило је 36 новорођенчади – 17 дечака (47,22%) и 19 девојчица (52,78%), просечног гестационог узраста од 39,8±1,09 недеља и просечне телесне масе на рођењу од 3455±352,15 грама. Апгар скор у петом минуту у просеку је био 8,94±0,41 (медијана 9), а просечан ниво лактата у серуму 1,038±0,36 mmol/l, медијана 0,9 (0,8-1,2) mmol/l. Трудноћа и порођај мајки испитане деце су протекли нормално.

Групу терминске новорођенчади са ХИЕ чинило је 55 деце – 31 дечак (56,36%) и 24 девојчице (43,64%), просечног гестационог узраста од 39,5±1,32 недеља и телесне масе на рођењу од 3429,82±571,27 грама. Вагиналним путем је рођено 36 деце (65,45%), уз вакуум екстракцију петоро (9,09%), док је 19 деце (34,54%) рођено царским резом. Апгар скор у петом минуту у просеку је био 4,70±2,19 (медијана 5), док је просечан ниво лактата у серуму био 8,63±4,43 mmol/l, медија-

Табела 1. Средња вредност (медијана) срчаног тропонина I (*cTnI*) и значајност разлике између испитаника с различитим клиничким стадијумима хипоксичко-исхемијске енцефалопатије (ХИЕ) и контролне групе

Table 1. The mean of cardiac troponin I (*cTnI*) and significance of the difference between the examinees of various clinical stages of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) and control group

Групе Groups	Број испитаника Number of examinees	<i>cTnI</i> (µg/l)	<i>p</i>
HIE I	23 (41.82%)	0.015 (0.01–0.072)	<0.0005
HIE II	21 (38.18%)	0.04 (0.04–0.1)	
HIE III	11 (20%)	0.17 (0.122–0.267)	
Контролна Control	36 (100%)	0.01 (0.01–0.01)	

p – значајност разлике на нивоу *p*<0,05
p – significance of the difference at *p*<0.05

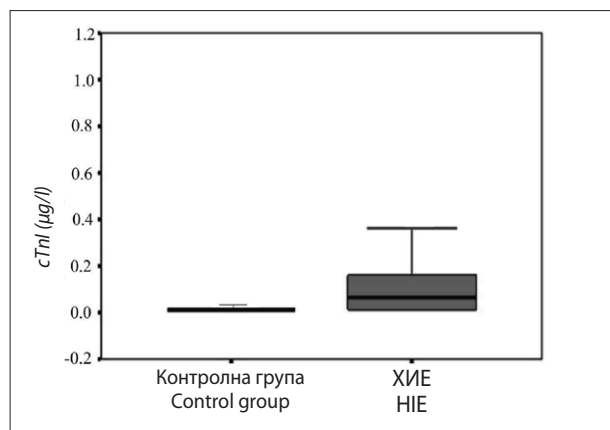
Табела 2. Трансфонтанеларни неуросонографски налаз код терминске новорођенчади с различитим клиничким стадијумима хипоксичко-исхемијске енцефалопатије (HIE)

Table 2. Transfontanellar neurosonographic finding of the full-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE)

Неуросонографски налаз Neurosonographic finding	HIE I	HIE II	HIE III
Фокална хиперехогена поља Focal hyperechogenic fields	20	18	/
Генерализована хиперехогена поља Generalized hyperechogenic fields	/	4	11
Интракранијална хеморагија* Intracranial hemorrhage*	1	4	2
Без хиперехогених поља и интракранијалне хеморагије Without hyperechogenic fields and intracranial hemorrhage	2	/	/

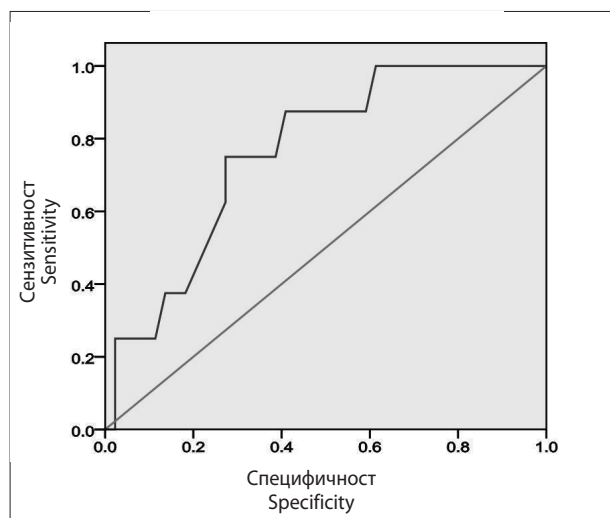
* интракранијална хеморагија је била удружена с хиперехогеним пољима

* intracranial hemorrhage was united with hyperechogenic fields



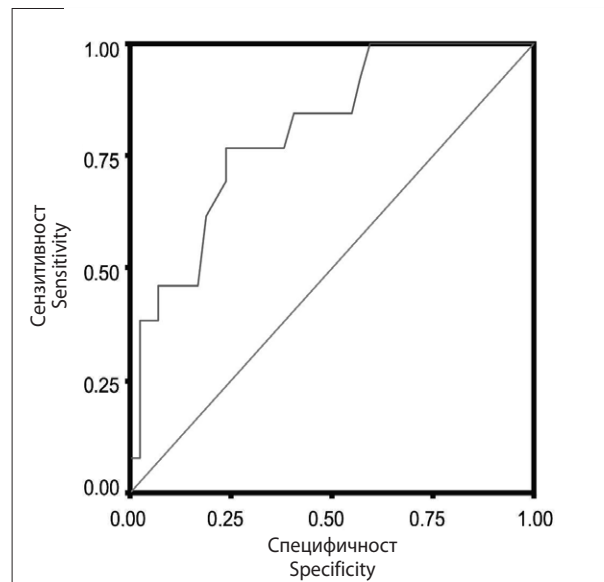
Графикон 1. Средња вредност (медијана) срчаног тропонина И (cTnI) у групама терминске новорођенчади са хипоксичко-исхемијском енцефалопатијом (ХИЕ) и без ње

Graph 1. The mean of cardiac troponin I (cTnI) in the groups of full-term newborns with and without hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE)



Графикон 2. Сензитивност и специфичност срчаног тропонина И као предиктора значајног церебралног оштећења у групи терминске новорођенчади са ХИЕ (приказани у виду ROC криве: са дифузном церебралном леукомалацијом и без ње)

Graph 2. Sensitivity and specificity of cardiac troponin I as a predictor of significant cerebral damage in the group of full-term newborns with HIE (shown as ROC curve: with-without diffuse cerebral leucomalacia)



Графикон 3. Сензитивност и специфичност срчаног тропонина И као предиктора смртног исхода у групи терминске новорођенчади са ХИЕ (приказани у виду ROC криве: умрли – преживели)

Graph 3. Sensitivity and specificity of cardiac troponin I as a predictor of mortality in the group of full-term newborns with HIE (shown as ROC curve: died – survived)

на 7,6 mmol/l (4,8-13,3). Конвенционална механичка вентилација примењена је код 31 детета (56,36%), а инотропни лекови због хипотензије (крвни притисак нижи од десетог перцента за одговарајућу телесну масу и гестациони узраст) и/или олигурије примењени су код 23 детета (41,82 %). Смртни исход забележен је код 13 испитаника (23,64%).

У табели 1 приказане су средње вредности cTnI-ultra (медијана) у групи новорођенчади са ХИЕ I-III стадијума и у групи здраве деце. Налази трансфонтанеларне неуросонографије, поређени с клиничким стадијумима ХИЕ, дати су у табели 2. Клинички и неуросонографски налаз био је нормалан код све здраве деце.

У групи новорођенчади са ХИЕ средња вредност cTnI ($0,135 \pm 0,207 \mu\text{g/l}$; медијана 0,07; 0,01-0,16 $\mu\text{g/l}$) била је значајно већа ($p < 0,0005$) у односу на контролну групу ($0,0183 \pm 0,026 \mu\text{g/l}$; медијана 0,01; 0,01-0,01 $\mu\text{g/l}$; Графикон 1). Ниво cTnI-ultra се значајно разликовао између испитаника с различитим стадијумима ХИЕ, а највећа средња вредност овог параметра забележена је у групи деце са трећим стадијумом ХИЕ (Табела 1).

Код испитаника са другим (4 или 7,27%) до трећим стадијумом ХИЕ (11 или 20%) и раним повећањем нивоа cTnI-ultra у серуму уочена је позитивна корелација са генерализованим хиперехогеним пољима на трансфонтанеларном неуросонографском снимку ($r = 0,719$; $p < 0,0005$). Током каснијег клиничког праћења (прве четири недеље по рођењу) код ових испитаника су се испојиле значајна депресија електрокортикалне активности при снимању електроенцефалограма и дифузна церебрална леукомалација, дијагностикована трансфонтанеларном неуросонографијом или магнетном резонанцијом ендокранијума.

Повећање нивоа *cTnI* веће од 0,12 $\mu\text{g/l}$ било је предиктор значајног церебралног оштећења с интервалом поверења од 76,3% (површина испод ROC криве 0,763; $p=0,019$; сензитивност 75,0% и специфичност 72,7%; Графикон 2).

Повећање нивоа *cTnI* веће од 0,13 $\mu\text{g/l}$ указивало је на ризик од смртног исхода, с интервалом поверења од 79,1% (површина испод ROC 0,791; $p=0,002$; сензитивност 76,9% и специфичност 73,8%; Графикон 3).

ДИСКУСИЈА

ХИЕ је најчешћи неуролошки поремећај код новорођенчади рођене у термину. Благовремено дијагностиковање поремећаја и лечење ове деце, као и процена могућих трајних последица по њихов неуролошки развој јесте главни проблем, који се мора решавати у првим данима по рођењу детета [29]. Данас се интензивно проучава примена срчаних тропонина И и Т (*cTnI* и *cTnT*), као раних показатеља ХИЕ и могућих предиктора значајног церебралног оштећења и/или смртног исхода, што је био основни циљ нашега рада [6, 30, 31].

Резултати наше студије су показали да се ниво *cTnI* поступно повећавао, сразмерно клиничким стадијумима ХИЕ. Лакши облици неуролошког одступања у групи новорођенчади с постасфиктичким синдромом, или ХИЕ I, били су удружени с фокалним хиперехогеним пољима или нормалним налазом на трансфонтанеларној неуросонографији. У овој групи су забележене најниже вредности *cTnI*, а током каснијег нагледања неуролошки развој ове деце је био нормалан.

Деца са другим стадијумом ХИЕ, фокалним хиперехогеним пољима на трансфонтанеларном неуросонографском снимку и нормалним нивоом *cTnI* у серуму су током каснијег клиничког праћења имала добру прогнозу. С друге стране, код деце са другим до трећим стадијумом ХИЕ, раним повећањем *cTnI* у серуму и дифузним хиперехогеним пољима на трансфонтанеларном неуросонографском снимку у првом месецу по рођењу регистрована је значајна депресија електрокортикалне активности у ЕЕГ уз дифузну церебралну леукомалацију на трансфонтанеларном неуросонографском снимку или налазу магнетне резонанције ендокранијума. Испитаници ове групе су имали изразито неповољну прогнозу (смртни исход је забележен код 13 од 15 деце или 86,66% испитаника).

Наши резултати су показали да се повећање вредности *cTnI-ultra* може користити као рани показатељ

ХИЕ, нарочито код терминске новорођенчади с асфиксијом и значајним неуролошким дефицитом. Пораст нивоа *cTnI-ultra* већи од 0,12 $\mu\text{g/l}$ код новорођенчади са ХИЕ са сензитивношћу од 75,0% и специфичношћу од 72,7% указивао је на будући развој дифузне церебралне леукомалације, са значајним неуролошким секвелама, док је повећање вредности *cTnI* веће од 0,13 $\mu\text{g/l}$ са сензитивношћу од 76,9% и специфичношћу од 73,8% био предиктор смртног исхода.

Слично нашим резултатима, Каникова (*Kanik*) и сарадници [31] у свом истраживању које је обухватило 34 новорођена детета са ХИЕ утврдили су да је повећање нивоа *cTnI* у 72. сату по рођењу значајан предиктор mortalитета, са сензитивношћу од 33% и специфичношћу од 80%. Такође, Чалишкан (*Çalışkan*) и сарадници [24] у својој студији која је обухватила 446 новорођенчади уочили су значајно повећање вредности *cTnI* (али не и изоензима СК-МВ) код деце са ХИЕ у односу на здраву децу. На ХИЕ у раду ових аутора указивао је ниво *cTnI* већи од 0,65 ng/dl , са сензитивношћу од 75% и специфичношћу од 73%, док је пораст нивоа *cTnI* већи од 0,85 ng/dl био предиктор mortalитета са сензитивношћу од 62,5% и специфичношћу од 82,6% [24]. Нагдиманова (*Nagdyman*) и сарадници [6] у својој студији утврдили су повећање вредности и других мождано-специфичних биохемијских показатеља, мождано-специфичне креатин-киназе (СК-ВВ), протеина S-100 и неурон-специфичне енолазе, у узорку крви узетом из пупчаника након два часа, шест часова, 12 часова и 24 часа по рођењу код терминске новорођенчади с умереном до тешком ХИЕ.

ЗАКЉУЧАК

У групи терминске новорођенчади са ХИЕ ниво *cTnI* је био значајно виши у односу на групу здраве деце такође рођене у термину, при чему је повећање вредности овог параметра значајно корелирало са степеном ХИЕ. Овакви резултати указују на то да би се рано повећање нивоа *cTnI* могло користити не само као индикатор ХИЕ, већ и за прецизније дефинисање стадијума ХИЕ након перинаталне асфиксије. Ниво *cTnI* већи од 0,12 $\mu\text{g/l}$ указује на развој значајног церебралног оштећења код терминске новорођенчади са ХИЕ, са сензитивношћу од 75,0% и специфичношћу од 72,7%, док је повећање преко 0,13 $\mu\text{g/l}$ значајан предиктор mortalитета, са сензитивношћу од 76,9% и специфичношћу од 73,8%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zupan-Simunek V. Definition of intrapartum asphyxia and effects on outcome. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2008; 37(1):7-15.
2. Agarwal R, Jain A, Deorari AK, Paul VK. Post-resuscitation management of asphyxiated neonates. *Indian J Pediatr.* 2008; 75(2):175-80.
3. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976; 33(10):696-705.
4. Bloom SR. Delivery room resuscitation on the newborn. In: Fanaroff A, Martin R. *Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant.* Vol. 1. 7th ed. St Louis, Missouri: Elsevier; 2002. p.420.
5. Zupan-Simunek V, Razafimahefa H, Caeymaex L. Neurological prognosis of term infants with perinatal asphyxia. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2003; 32(1):85-90.
6. Nagdyman N, Kömen W, Hae-Kyung Ko, Müller Ch, Obladen M. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr Res.* 2001; 49(4):502-6.
7. Oswyn G, Vince JD, Friesen H. Perinatal asphyxia at Port Moresby General Hospital: a study of incidence, risk factors and outcome. *P N G Med J.* 2000; 43(1-2):110-20.
8. McLean C, Ferriero D. Mechanisms of hypoxic-ischemic injury in the term infant. *Semin Perinatol.* 2004; 28(6):425-32.
9. Gerhardt W, Nordin G, Ljungdahl L. Can troponin T replace CKMB mass as "gold standard" for acute myocardial infarction ("AMI")? *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1999; 230:83-9.
10. Milutinović S. Srčani troponini u akutnom infarktu miokarda. *Apoll Med Aesc.* 2005; 3:37-9.
11. Becker RC. The investigation of biomarkers in cardiovascular disease: time for a coordinated, international effort. *Eur Heart J.* 2005; 26(5):421-2.
12. Panteghini M. Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology. *Eur Heart J.* 2004; 25(14):1187-96.
13. Higgins JP, Higgins JA. Elevation of cardiac troponin I indicates more than myocardial ischemia. *Clin Invest Med.* 2003; 26(3):133-47.
14. Ćirić-Zdravković S, Ćirić V. Dijagnostički i prognostički značaj troponina u akutnom koronarnom sindromu. *Balneoklimatol.* 2003; 27:237-48.
15. Yan AT, Yan RT, Tan M, Chow CM, Fitchett D, Stanton E, et al. Troponin is more useful than creatin kinase in predicting one-year mortality among acute coronary syndrome patients. *Eur Heart J.* 2004; 25(22):2006-12.
16. Panteghini M, Agnoletti G, Pagani F, Spandrio M. Cardiac troponin T in serum as marker for myocardial injury in newborns. *Clin Chem.* 1997; 43(8):1455-7.
17. Simović A, Knežević J, Igrutinović Z, Stojanović N, Kocić S. Srčani troponin kao biohemijski marker perinatalne asfiksije i hipoksičke lezije miokada. *Vojnosanit Pregl.* 2009; 66(11):881-6.
18. Boo NY, Hafidz H, Nawawi HM, Cheah FC, Fadzil YJ, Abdul-Aziz BB, et al. Comparison of serum cardiac troponin T and creatine kinase MB isoenzyme mass concentrations in asphyxiated term infants during the first 48 h of life. *J Paediatr Child Health.* 2005; 41(7):331-7.
19. Rajakumar PS, Bhat BV, Sridhar MG, Balachander J, Konar BC, et al. Cardiac enzyme levels in myocardial dysfunction in newborns with perinatal asphyxia. *Indian J Pediatr.* 2008; 75(12):1223-5.
20. Trevisanuto D, Picco G, Golin R, Doglioni N, Altinier S, Zaninotto M, et al. Cardiac troponin I in asphyxiated neonates. *Biol Neonate.* 2006; 89(3):190-3.
21. Clark SJ. Understanding cardiac troponin T in the newborn period. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(7):816-7.
22. Awada H, Al-Tannir M, Ziade MF, Alameh J, El Rajeb M. Cardiac troponin T: a useful early marker for cardiac and respiratory dysfunction in neonates. *Neonatology.* 2007; 92(2):105-10.
23. Setiadi BM, Lei H, Chang J. Troponin not just a simple cardiac marker: prognostic significance of cardiac troponin. *Chin Med J (Engl).* 2009; 122(3):351-8.
24. Çalıkan E, Doger E, Cakiroglu Y. Cord blood cardiac troponin I and creatine kinase MB in poor outcomes. *J Turkish-German Gynecol Assoc.* 2006; 7(2):98-102.
25. El-Khuffash AF, Molloy JE. Serum troponin in neonatal intensive care. *Neonatology.* 2008; 94(1):1-7.
26. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: It's time to keep a scorecard. *Clin Chem.* 2009; 55(7):1303-6.
27. Baum H, Hinze A, Bartels P, Neumeier D. Reference values for cardiac troponins T and I in healthy neonates. *Clin Biochem.* 2004; 37(12):1079-82.
28. Correale M, Nunno L, Leva R, Rinaldi M, Maffei G, Magaldi R, et al. Troponin in newborns and pediatric patients. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2009; 7(4):270-8.
29. Cerovac-Ćosić N, Todorović S, Jović N, Prostran M. Klinički tok i prognoza hipoksijsko-ishemijske encefalopatije. *Vojnosanit Pregl.* 2003; 60(3):291-7.
30. Türker G, Sarper N, Babaoğlu K, Gökalp AS, Duman C, Arisoy AE. Early prognostic significance of umbilical cord troponin I in critically ill newborns. Prospective study with a control group. *J Perinatal Med.* 2005; 33(1):54-9.
31. Kanik E, Ozer EA, Bakiler AR, Aydinlioglu H, Dorak C, Dogrusoz B, et al. Assessment of myocardial dysfunction in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: is it a significant predictor of mortality? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009; 22(3):239-42.

The Significance of Second Generation Cardiac Troponin I in Early Screening of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy after Perinatal Asphyxia

Aleksandra M. Simović^{1,2}, Zoran Igrutinović^{1,2}, Slobodan Obradović^{1,2}, Dragana Ristić¹, Biljana Vuletić^{1,2}, Marija Radovanović^{1,2}

¹Pediatric Clinic, Clinical Centre Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

²School of Medicine, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

SUMMARY

Introduction In the last few years the use of cardiac troponin I and T, as diagnostic and prognostic factors of ischemic myocardial injury both in adult and neonatal medicine has been of great interest.

Objective The objective of our research was to investigate the significance of cardiac troponin I (cTnI) as an early indicator of the presence and severity of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) in newborns.

Methods We analyzed 55 term newborns with HIE diagnosed based on clinical findings and ultrasonographic examination of the central nervous system. Serum concentration of cTnI-ultra was determined by immunoenzyme method during the first 24-48 hours after birth, and the obtained findings were compared with the values of identical parameter in 36 healthy term newborns.

Results During the first 24-48 hrs after birth, serum concentration of cTnI-ultra was significantly higher ($p < 0.0005$) in term newborns with HIE ($0.135 \pm 0.207 \mu\text{g/l}$) and median (0.07 , $0.01-0.06 \mu\text{g/l}$) in comparison to control group ($0.0183 \pm 0.026 \mu\text{g/l}$ and median 0.01 ($0.01-0.01 \mu\text{g/l}$), with the cTnI-ultra level rising proportionally to the clinical HIE stages. The increase of cTnI-ultra of $>0.12 \mu\text{g/l}$ indicated the development of significant cerebral damage with the sensitivity of 75% and specificity of 72.2%, while the cTnI-ultra level of $>0.13 \mu\text{g/l}$ was a significant mortality predictor with sensitivity of 76.9% and specificity of 73.8%.

Conclusion The second generation cardiac troponin I assay highly correlates with clinical and ultrasonographic findings in neonates with HIE, so that it can be used as a significant diagnostic and prognostic indicator of this pathological condition.

Keywords: hypoxic-ischemic encephalopathy; troponin I; newborn; prognosis

Примљен • Received: 11/05/2011

Прихваћен • Accepted: 09/01/2012

Screening for Aneuploidies by Maternal Age, Fetal Nuchal Translucency and Maternal Serum Biochemistry at 11-13+6 Gestational Weeks

Nataša Karadžov-Orlić¹, Amira Egić¹, Dejan Filimonović¹, Maja Marinković¹, Barbara Damnjanović-Pažin¹, Zagorka Milovanović¹, Ivana Joksić¹, Snežana Branković², Relja Lukić¹, Vesna Mandić¹, Nikola Cerović¹, Donka Mojović¹, Sanja Plamenac¹, Minja Stanković¹, Dragana Maglić¹, Željko Miković¹

¹Department of High-Risk Pregnancy, Obstetrics-Gynecology Clinic "Narodni front", Belgrade, Serbia;

²Genetics Laboratory, Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Aneuploidies are the major cause of perinatal death and early psychophysical disorders.

Objective In this study, we analyzed detection and false-positive rates of screening for aneuploidies in the first trimester by the combination of maternal age, fetal nuchal translucency (NT) thickness and maternal serum free beta-human chorionic gonadotrophin (β -hCG), and pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) at 11-13+6 weeks of gestation, using the appropriate software developed by the Fetal Medicine Foundation.

Methods Our screening study for aneuploidies analyzed 4172 singleton pregnancies from January 2006 to December 2010. The sensitivities and false-positive rates using the combined aneuploidies determination for the risk cut-off of 1:275 were evaluated.

Results In the trisomy 21 pregnancies, the fetal NT was higher than 95th centile, in 72.8%, serum free β -hCG concentration it was above the 95th centile in 55% and serum PAPP-A was below the 5th centile in 47% of the cases. In the trisomy 18 and 13, the fetal NT was above 95th centile in 66.6% and 44.4% of the cases, respectively. The serum free β -hCG concentration was above the 95th centile in 0 and 10%, but serum PAPP-A was below 5th centile in 80.9% and 88.8% of pregnancies. In the trisomy 21 pregnancies the median free beta-hCG was 2.3 MoM and the median PAPP-A was 0.45 MoM. Chromosomal abnormalities were detected in 169 fetuses: trisomy 21 (97), Turner syndrome (19), trisomy 18 (28), trisomy 13 (11) and others (14). Detection rate of combined screening for aneuploidies were 86.0% with false positive rate of 5.3% (mean age 33 $\pm$ 4.9 years, >35 years in 35% of pregnancies).

Conclusion Our study suggests that the strategy of first-trimester combined screening of biochemical values and ultrasonographic parameters at 12 gestational weeks identifies higher percentage of aneuploidies with a lower false-positive rate than a single parameter strategy.

Keywords: aneuploidies; first-trimester screening; nuchal translucence

INTRODUCTION

The major causes of perinatal death and childhood handicap are aneuploidies. Approximately 10% of birth defects account for aneuploidies or chromosome abnormalities and are associated with high mortality and morbidity rates [1].

The nuchal translucency (NT) was visualized by ultrasonography as a transient subcutaneous collection of fluid behind the fetal neck at 11-13+6 weeks of gestation [2]. In the last two decades, many studies focused on the first trimester searching for the association of an increased fetal neck thickness with chromosomal abnormalities [2-5]. The first trimester combined screening for trisomy 21 has demonstrated that a combination of maternal parameters (maternal age and maternal serum free β -human chorionic gonadotrophin (β -hCG), pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and fetal ultrasonographic parameters (fetal NT) can identify pregnancies with high risk for aneuploidies [2].

A beneficial effect of screening for trisomy 21 is the concomitant early diagnosis of trisomies 18 and 13, which are common chromosomal abnormalities. All three trisomies are associated with increased maternal age, increased fetal NT and decreased maternal serum PAPP-A. In trisomy 21, serum β -hCG increases whereas in trisomies 18 and 13 it decreases [2, 3, 4]. Trisomy 13 unlike trisomies 21 and 18 is associated with fetal tachycardia [5].

A screening strategy for trisomy 21 based on maternal age and two biochemical markers with fetal NT thickness had detection rate of 85-95% for a 5% false-positive rate [1, 2].

OBJECTIVE

In this study, we analyzed detection rate and false-positive rate of screening for aneuploidies in the period of five years by combination of maternal age, fetal NT and serum β -hCG and

Correspondence to:

Nataša KARADŽOV-ORLIĆ
GAK „Narodni front“
Kraljice Natalije 62
11000 Belgrade
Serbia
orlicmail@yahoo.com

PAPP-A using the appropriate software developed by the Fetal Medicine Foundation (FMF).

METHODS

Our prospective screening study for trisomy 21 analyzed 4,172 singleton pregnancies by using the criteria of the FMF in the period of five years, from January 2006 to December 2010, "in High-Risk Pregnancies Department, Obstetrics and Gynecology Clinic "Narodni front". The FMF has established a widely accepted method of training, certification and ongoing audit of results to ensure high quality in the performance of the 11-13+6 week scan [1]. This screening included maternal age, fetal NT thickness and maternal serum β -hCG and PAPP-A for a first-trimester assessment of risk at 11-13+6 weeks of gestation. Transabdominal ultrasound examination was performed to diagnose any major fetal defect and to measure crown-rump length (CRL) and fetal NT thickness (Figure 1). The pregnancy was dated according to the last menstrual period, but if the date was uncertain or the estimated gestation by CRL was discordant by more than 7 days from estimated gestation dates, the CRL was used to date the pregnancy. Maternal demographic characteristics, ultrasonographic measurements and biochemical results were recorded in a computer database.

All the sonographers involved had completed training and received the FMF Certificate of Competence in the 11-13+6 weeks scan [1].

In biochemical testing it is necessary to make adjustments in the measured maternal serum concentration of β -hCG and PAPP-A to correct for certain maternal and pregnancy characteristics. Each measured level is first converted to a multiple of expected normal median (MoM) specific to a pregnancy of the same gestational age, maternal weight, ethnicity, smoking status, method of conception and parity. The MoM distribution of each metabolite in unaffected and trisomy 21 pregnancies was implicit to be Caucasian [1, 2].

The distribution for fetal NT for CRL using the 95th and 99th centiles (FMF range), for maternal serum β -hCG using the 95th centile and for PAPP-A using 5th centile were determined. Sensitivities and false-positive rates were cal-

culated by multiplying the maternal age-related risk with the likelihood ratio (LR) derived from the fetal NT and the maternal serum biochemistry using the FMF software [1]. The sensitivities and false-positive rates for the risk cut-off 1:275 were calculated.

Measurements of maternal serum β -hCG and PAPP-A were carried out on the Kryptor analyzer (Brahms, Henningsdorf, Germany) and were corrected for maternal weight. After informed consent was obtained from each woman, amniocentesis was done transabdominally under direct ultrasound visualization with a 20 G needle (Cook Medical). All amnion samples were sent for karyotype analysis to the genetics laboratory of our hospital or Genetics Laboratory, Institute of Mental Health.

Screening accuracy was assessed by performing receiver-operating characteristics (ROC) curves analysis for maternal age, NT, β -hCG and PAPP-A in the prediction of aneuploidy. All calculations were performed using the SPSS version 17 software package [6].

RESULTS

During a five-year study period, a total of 4,172 singleton pregnancies with live fetuses underwent screening for aneuploidy by a combination of fetal NT and maternal serum β -hCG and PAPP-A. The mean maternal age was 33 years, and 35% of the mothers were 35 years or older (Table 1). Mean body weight was 78 kg (range 53-98), and 42.3% of women were smokers. In 91.9% of women conception was spontaneous and in 8.1% it was the result of assisted reproduction techniques. The mean gestation at screening was 12.2 weeks (range 11.0-13.6 wk) and the mean CRL was 65 mm (range 45-84 mm) (Table 1). Chromosomal abnormalities were detected in 169 fetuses; 97 had trisomy 21 and 72 had other, including Turner syndrome (19), Edwards syndrome (28), Patau (11) syndrome and other (14) (Table 2).

In chromosomally normal pregnancies, the fetal NT was above the 95th centile of the reference range in 4.2 % (168/4003) of cases, maternal serum β -hCG concentration



Figure 1. Longitudinal view of a 12-week fetus with thickened nuchal translucency (NT) and nasal bone

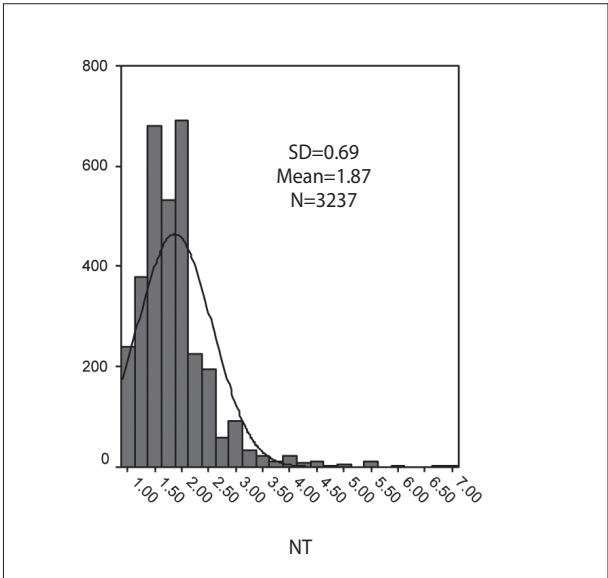
Table 1. Clinical characteristics of study population

Parameter	Value
Number of pregnancies	4172
Maternal age (years)	33±4.89
Weight, median (kg)	78±2.33
Spontaneous conception (%)	91.9
Smoker (%)	42.3
Gestational age (weeks)	12.2±0.4
Crown-rump length (mm)	65.0±2.3
Karyotype, normal	4003
Trisomy 21	97
Other aneuploidies	72

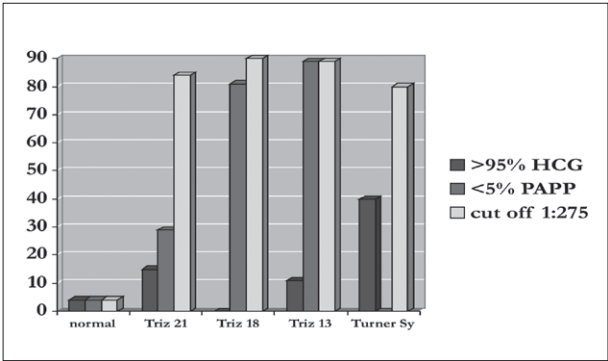
Table 2. Cases of each chromosomal group with values above or below certain cut-off levels in maternal age, fetal nuchal translucency thickness (NT) and maternal free beta-human chorionic gonadotropin (HCG) and pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A)

Group	Number	Maternal age ≥35 years		NT ≥95%		Free β HCG ≥95%		PAPP-A ≤5%		Estimated risk for Sy Down cut-off ≥275	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Normal	4003	1401	35	168	4.2	164	4.2	156	3.9	212	5.3
Trisomy 21	97	49	51	70	72.8	53	55	45	47	83	86
Trisomy 18	28	13	47	18	66.6	0	0	22	80.9	25	90
Trisomy13	11	9	88.8	5	44.4	1	10	10	88.8	10	88.8
Turner Sy	19	0	0	17	93.3	8	40	0	0	15	80
47 XXX, XXY or XYY	9	0	0	5	66.6	0	0	3	33.3	6	66.6
Other	5	1	33.3	3	66.6	0	0	3	66.6	3	66.6
Total	4172	1473	35.3	286	6.8	226	5.4	239	5.7	354	8.4

N – number of pregnancies



Graph 1. The distribution of nuchal translucency for crown-rump length in the studied fetuses



Graph 2. Distribution of multiple median (MoM) values of free beta-human chorionic gonadotropin (HCG) and pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in normal population and aneuploidy

was above the 95th centile in 4.2% (164/4003) and serum PAPP-A concentration was below the 5th centile of our reference ranges in 3.9% (156/4003) of the cases (Table 2; Graphs 1 and 2).

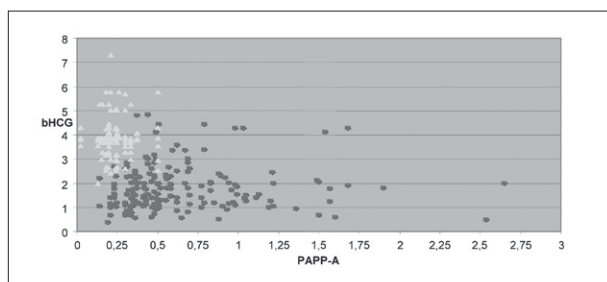
The NT in unaffected population above 95th centile was found in 4.2% and above 99th centile in only 1.5% of the chromosomally normal fetuses. In the trisomy 21 pregnancies, the fetal NT was above the 95th centile in 72.8% and in trisomies 18 and 13 above the 95th centile in 66.6% and 44.4%, respectively (Graph 1).

In Turner syndrome NT above 95th centile was detected in 93.3% of cases.

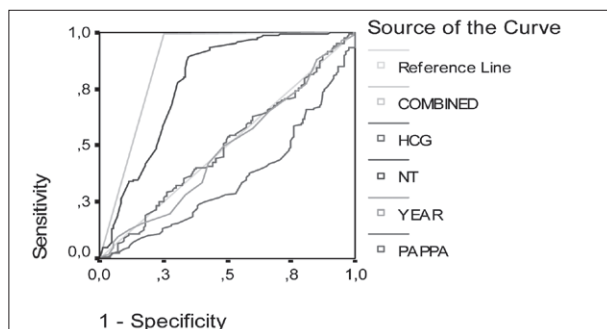
Pregnant women were older than 35 years in 51% of trisomy 21. In the trisomy 21 pregnancies, the fetal NT was higher than 95th centile in 72.8% (70/97), serum free b-hCG concentration was above the 95th centile in 55% (53/97) and serum PAPP-A was below the 5th centile in 47% (45/97) of the cases (Table 2 and Graph 3). Screening by a combination of maternal age, fetal NT and maternal serum biochemistry using a cut-off of 1:275 identified 86% (83/97) of the fetuses with trisomy 21 with a false-positive rate of 5.3% (212/4003). In the remaining 14 (14%) pregnancy with trisomy 21, NT was below 95th centile and maternal age of each of these 14 pregnancies was above 35 years (41±2.1 years).

The rate of the maternal age greater than 35 years was 47.0% and 88.8% in all pregnancies with diagnosed trisomy 18 and 13. In the trisomy 18 and 13, the fetal NT was above 95th centile in 66.6% and 44.4% of the cases, respectively. The serum free b-hCG concentration was above the 95th centile in 0 and 10%, but serum PAPP-A was below 5th centile in 80.9% and 88.8% cases (Table 2 and Graph 2).

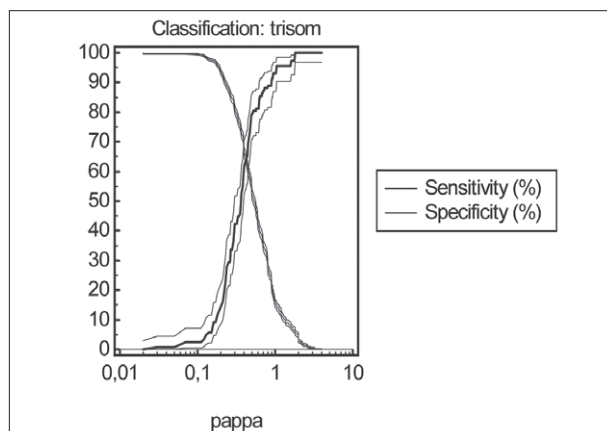
Distribution of centiles for free b-HCG and PAPP-A in trisomy 21, 18 or 13, Turner syndrome and unaffected pregnancies is shown in Graph 3. In the unaffected pregnancies the median free β-hCG was 1.0 (range 0.4-2.98) MoM and the median PAPP-A was 0.97 (range 0.1-2.0)



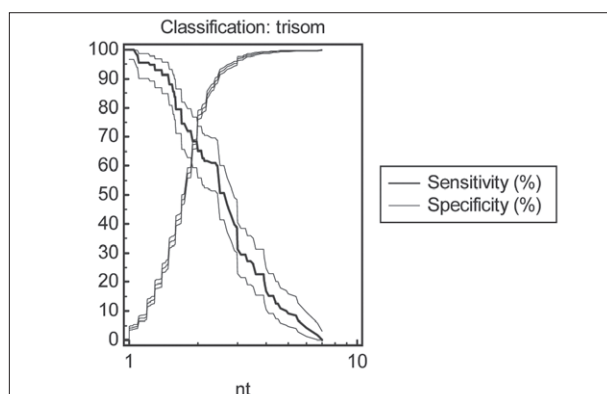
Graph 3. Distribution of MoM values of free beta-hCG and PAPP-A in chromosomally normal pregnancy (dark gray) and trisomy 21 (light gray)



Graph 4. Receiver-operating characteristic curves of screening for aneuploidy by maternal age, serum free beta-hCG, pregnancy-associated plasma protein-A, fetal nuchal translucency thickness and combined screening



Graph 5. Receiver-operating characteristics curves for the performance of screening for trisomy 21 pregnancy-associated plasma protein A, cut off = 0.44 MoM, $y=60.10\%$



Graph 6. Receiver-operating characteristics curves of the performance of screening for trisomy 21 NT, cut-off = 1.97 MoM; $y=67.00\%$

MoM. In the trisomies 13 and 18, the median free β -hCG was 0.37 (range 0.1-0.55) MoM and the median PAPP-A was 0.17 (range 0.02-0.48) MoM.

MoM values for free β -hCG and PAPP-A in trisomy 21 and unaffected pregnancy are shown in Graph 2. In the trisomy 21 pregnancies the median free beta-hCG was 2.3 (range 0.1-4.6) MoM and the median PAPP-A was 0.45 (range 0.02-2.0) MoM.

Comparison of screening for aneuploidies between a single parameter, either maternal age, free β -hCG, PAPP-A or nuchal translucence thickness alone, and combined screening is shown in Graph 4. For a 5.3% false-positive rate, the respective detection rate were 30.0%, 45.0%, 63.9%, 73.0% and 86.0%.

The values of ROC curves for PAPP-A (AUC 0.66; standard error 0.025; 95% 0.64-0.67; Z- statistic 6.33; $p<0.0001$) and for NT (AUC 0.78; standard error 0.03; 95% 0.73-0.76; z statistic 8.04; $p<0.0001$) are shown in Graphs 5 and 6.

DISCUSSION

The aim of the first trimester scan is not only to screen for aneuploidies but also to detect other fetal malformations and in this respect the ability for better visualization of fetal anatomy at 12-13 gestational weeks.

The major finding of our study is that the first-trimester screening consisting of the combination of maternal age, fetal NT, free β -hCG and PAPP-A, identified 86.0% of all pregnancies with trisomy 21 with a false-positive rate of 5.3%. This detection rate is considerably higher than that obtained with the traditional methods of screening by maternal age (30%), PAPP-A in a first trimester serum biochemistry (63.9%) or fetal NT alone (73.0%). It has been reported that screening for trisomy 21 at 11-14 weeks by a combination of the sonographic markers of nasal bone and NT and the biochemical markers free β -hCG and PAPP-A could result in the detection rate of about 97% for a false-positive rate of 5% [7, 8]. The observed sensitivity of 86% by the combined first-trimester method is likely to be underestimated because during the study period women with a high fetal NT undergo invasive testing before biochemical screening. When the fetal NT is above 99th percentile, the estimated risk for trisomy 21 is invariably higher than 1:275 even if the maternal serum-free β -hCG or PAPP-A are within the normal range.

The findings of this study demonstrate that fetal NT follows two distributions, one of which is dependent on CRL while the other is independent of CRL. The distribution in which NT increases with CRL is the same for chromosomally abnormal or unaffected pregnancies. The proportion of cases in which NT does not change with gestation is small for unaffected pregnancies and large for the abnormal group. NT thickness greater than 95th centile has been associated with an increased risk for a chromosome abnormality, congenital heart malformation and other structural defects. If the NT thickness ranges between 3.5-4.4 mm the risk of a fetal chromosome abnormality is

21%, increasing to 33% if 5 mm, 50% if 6 mm and 65% if greater than 6.5mm [7].

The median NT was 1.87 for the whole examined population and NT more the 99th centile was found in trisomy 21, 18, 13 and Turner syndrome. Fetal NT above the 99th centile was only 1.5% of the chromosomally normal fetuses. In a fetus with increased NT thickness and a normal chromosome complement, the prevalence of major cardiac defects increased exponentially with the thickness of the NT. The prevalence of major cardiac defects was 1-2% in fetuses with an NT>3.5 mm, increasing to 3% if 3.5-4.4 mm, 7% if 4.5-5.4 mm, 20% if 5.5-6.4 mm and 30% if 6.5 mm or greater [7, 9]. Ultrasound scan from first-trimester onward can effectively lead to the correct diagnosis or at least raise suspicions so that follow-up scans and echocardiography in the second trimester can detect or exclude major cardiac and structural malformations that could not be identified in the first trimester [10].

The ideal gestation for combined testing in the same visit would be 12 weeks when estimated detections rates of trisomy 21 are 85-90%, whereas the false positive rates are 5% [11]. The alternative strategy for the first-trimester combined screening is that it can be carried out in two separate visits; biochemical testing at 9 weeks and ultra-

sound scanning at 12 weeks. The estimated detection rates in that strategy would be 90-93%, respectively, with a false-positive rate of 3 and 5% [12]. It has been reported that the performance of combined screening for trisomy 21 decreased with gestation at 3% of a false-positive rate [11, 13, 14, 15]. The estimated detection rate was 92%, 85% and 79% at 11, 12 and 13 weeks respectively. In our study the mean gestation age of the first trimester in combined screening arm was 12.2 weeks. This age is in line with our strategy to detect not only aneuploidies but also other fetal malformations which could be better visualized at 12-13 gestational weeks than at earlier age. Finally, the cost and patients acceptability of the two alternative policies of first trimester screening would also depend on the existing infrastructure of antenatal care.

CONCLUSION

Our study suggests that the strategy of first-trimester combined screening of biochemical values and ultrasonographic parameters at 12 gestational weeks identifies higher percentage of all pregnancies with aneuploidies with a lower false-positive rate than a single parameter strategy.

REFERENCES

- Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011; 31:7-15.
- Nicolaides K, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25:221-6.
- Spencer K, Souter V, Tul N. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999; 13:231-7.
- Spencer K, Spencer CE, Power M. One stop clinic for assessment of risk for fetal anomalies: a report of the first year of prospective screening for chromosomal anomalies in the first trimester. *Br J Obstet Gynecol.* 2000; 107:1271-5.
- Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta hCG and pregnancy-associated plasma protein A. *Hum. Reprod.* 2008a; 23(9):1968-75.
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression.* 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 2000. p.156-164.
- Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 21: 313-21.
- Nicolaides KH. *The 11-13+6 weeks scan.* London: Fetal Medicine Foundation; 2004.
- Hyett JA, PerduM, Sharland G, Snijeders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ.* 1999; 318:81-5.
- Sonek JD, Glover M, Zhou M, Nicolaides KH. First trimester ultrasound screening: an update. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 4(2):97-116.
- Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008b; 31:493-502.
- Wright D, Spencer K, Kagan K, Torring N, Petersen O.B, Christou A. First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7-14 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 36:104-411.
- Trninić-Pjević A, Novakov-Mikić A. First trimester ultrasound screening of chromosomal abnormalities. *Srp Arh Celok Lek.* 2007; 135(3-4):153-6.
- Novakov-Mikić A, Potić Z, Pjević A. Ultrasound screening program for chromosomal abnormalities – the first 2000 women. *Med Pregl.* 2007; 60(1-2):66-70.
- Karadzov-Orlic N, Egic A, Milovanovic Z, Marinkovic M, Damjanovic-Pazin B, Lukic R, et al. Improved diagnostic accuracy by using secondary ultrasound markers in the first-trimester screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome. *Prenatal Diagnosis.* 2012; 32:638-43.

Испитивање анеуплоидија на основу животне доби труднице, дебљине набора врата фетуса и биохемијских параметара у серуму труднице током једног прегледа између 11 и 13+6 недеља гестације

Наташа Карацов-Орлић¹, Амира Егић¹, Дејан Филимоновић¹, Маја Маринковић¹, Барбара Дамњановић-Пажин¹, Загорка Миловановић¹, Ивана Јоксић¹, Снежана Бранковић², Реља Лукић¹, Весна Мандић¹, Никола Церовић¹, Донка Мојовић¹, Сања Пламенац¹, Миња Станковић¹, Драгана Маглић¹, Жељко Миковић¹

¹Одељење високоризичних трудноћа, Гинеколошко-акушерска клиника „Народни фронт“, Београд, Србија;

²Генетска лабораторија, Институт за ментално здравље, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Анеуплоидије су главни узрок смрти фетуса и сметњи у раном психофизичком развоју детета.

Циљ рада Циљ нашег истраживања био је да се одреди успешност скрининга првог триместра на анеуплоидије коришћењем следећих параметара: животне доби труднице, дебљине набора врата фетуса (енгл. *nuchal translucency* – NT) и хормона слободног бета хуманог хорионског гонадотропина (β -hCG) и плазма-протеина А удруженог с трудноћом (PAPP-A) у серуму труднице између 11 и 13+6 недеља гестације.

Методе рада Студијом су испитане 4.172 једноплодне трудноће од јануара 2006. до децембра 2010. године. Расподела и процена ризика при комбинованом испитивању на анеуплоидије одређена је у односу на граничну вредност од 1:275.

Резултати У групи физиолошких трудноћа учесталост NT изнад 95. центила била је 4,2%. Код трудница с тризомијом 21 NT изнад 95. центила дијагностикован је у 72,8% случа-

јева, а код трудница с тризомијом 13 и 18 у 44,4%, односно 66,6% трудноћа. Код физиолошких трудноћа средња вредност β -hCG била је 1,0 МоМ, а средња вредност PAPP-A 0,97 МоМ. У групи жена с тризомијом 13 и 18 средња вредност β -hCG била је 0,37 МоМ, а PAPP-A 0,17 МоМ. Код трудница с тризомијом 21 средња вредност β -hCG била је 2,3 МоМ, а PAPP-A 0,45 МоМ. Анеуплоидије су утврђене код 169 фетуса: 97 с тризомијом 21, 19 с Тарнеровим (Turner) синдромом, 28 с тризомијом 18, 11 с тризомијом 13, и 14 фетуса са другим тризомијама. Сензитивност комбинованог скрининга код анеуплоидија била је 86% с учесталошћу лажно позитивних вредности од 5,3% (средња старост трудница била је 33±4,9 година, с тим што је 35% трудница било старије од 35 година).

Закључак Студија је показала да се комбинованим скринингом првог триместра препознаје висок проценат анеуплоидија уз малу учесталост лажно позитивних налаза.

Кључне речи: анеуплоидије; скрининг првог триместра; дебљина вратног набора

Комбинована антивирусно-имуномодулаторна терапија: примена пегированог интерферона алфа-2а и рибавирин код болесника с хроничним хепатитисом Ц

Драган Делић^{1,2}, Никола Митровић², Наташа Поповић², Александар Урошевић², Ивана Пешић², Јасмина Симоновић^{1,2}, Олга Дуловић^{1,2}, Неда Швиртлих^{1,2}

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

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Хронична инфекција вирусом хепатитиса Ц (HCV) може довести до цирозе јетре, крварења из дигестивног тракта, хепатоцелуларне инсуфицијенције и хепатоцелуларног карцинома. Ради ускорења вируса и спречавања могућих компликација, примењује се стандардна терапија, коју чине пегировани интерферон алфа-2а/б (PEG-IFN- α 2а/б) и рибавирин.

Циљ рада Циљ рада је био да се сагледа ефикасност комбиноване терапије (PEG-IFN- α 2а и рибавирин) код болесника с хроничном HCV инфекцијом и одреде предиктивни фактори успешности лечења.

Методе рада Истраживањем је обухваћено 387 болесника оба пола с дијагнозом хроничне HCV инфекције који су имали између 18 и 65 година. Болесници су лечени применом PEG-IFN- α 2а и рибавирин у стандардним дозама током 24 недеље или 48 недеља, у зависности од генотипа вируса.

Резултати Негативан HCV РНК (PCR методом) на крају терапије забележен је код 79,7% лечених болесника. Шест месеци по завршетку терапије HCV РНК негативност, односно стабилан вирусолошки одговор (СВО) остварило је 70,5% болесника. Ефекат комбиноване терапије био је много бољи код особа млађих од 40 година (СВО: 84,3% према 59,1%; $p < 0,0005$), код болесника који нису имали цирозу јетре (75,6% према 58,3%; $p = 0,003$), који нису били инфицирани генотипом 1 вируса хепатитиса Ц (86,6% према 61,8%; $p < 0,0005$) и који су примали пуне дозе PEG-IFN- α 2а (78,3% према 63,3%; $p = 0,002$).

Закључак Комбинована терапија PEG-IFN- α 2а и рибавирином доводи до СВО код 70,5% болесника. Успешност лечења зависи од многих фактора, како домаћина, тако и вируса.

Кључне речи: вирус хепатитиса Ц; хронични хепатитис Ц; пегировани интерферон алфа-2а; рибавирин

УВОД

Хронични хепатитис Ц (ХХЦ) је водећи узрок хроничне болести јетре код људи широм света и повезан је с повишеним ризиком за развој цирозе јетре и хепатоцелуларног карцинома [1]. Наиме, код око 20% особа оболелих од ХХЦ развије се цироза јетре у наредних 30 година, док се годишње код 1-4% болесника с цирозом јетре развије хепатоцелуларни карцином [2]. Постоји неколико фактора ризика који доводе до убрзања развоја фиброзе јетре, односно настанка цирозе: трајање инфекције, старост болесника, мушки пол, злоупотреба алкохола, инфекција с HIV, низак ниво CD4 лимфоцита и метаболичке болести, као што су гојазност и дијабетес [3].

Природан ток хроничне инфекције вирусом хепатитиса Ц (HCV) налаже неопходност ускорења вируса, што спречава развој цирозе јетре и њених компликација. Интерферон алфа (IFN- α), у почетку као монотерапија, а касније у комбинацији с

рибавирином, био је стандардна терапија у лечењу болесника са ХХЦ крајем деведесетих година двадесетог века. Међутим, терапијски ефекат је био релативно ограничен због неколико особина молекула конвенционалног IFN- α : мала стабилност, велики волумен дистрибуције у телу, кратко време полуживота (4-16 сати) и велика флукуација у серумској концентрацији. Због тога се техника пегилације користи последњих година, да би се превазишла ова ограничења, чиме се побољшавају испорука лека и његово дејство. Додавањем конвенционалном IFN- α нетоксичног полимера полиетилен-гликола (PEG) високе молекуларне тежине побољшао се фармакокинетички и фармакодинамички профил IFN: дошло је до стабилне апсорпције после поткожне примене лека, до смањења његове ензимске деградације и реналног клиренса, до смањења имуногености итд. С таквим променама у фармакокинезици, концентрација IFN- α је постала стабилнија и дуготрајнија, с мањим бројем инјекција током лечења. Такође, по-

Correspondence to:

Dragan DELIĆ
Klinika za infektivne i tropske
bolesti
Klinički centar Srbije
Bulevar Oslobođenja 16
11000 Beograd
Srbija
delic_co@neobee.net

што жељена антивирусна и антипролиферативна активност пегилованог интерферона алфа (*PEG-IFN- α*) значајно зависи од његове концентрације, повећање терапијске ефикасности лека било је очигледно [4]. Резултати студија које су обухватиле велики број испитаника у различитим популацијама документовали су повишену ефикасност *PEG-IFN- α 2a* (40 kDa), примењеног било као монотерапија или у комбинацији с рибавирином у лечењу болесника са ХХЦ [5].

ЦИЉ РАДА

Циљ нашег рада био је да се сагледа ефикасност комбиноване терапије (*PEG-IFN- α 2a* и рибавирин) код болесника с хроничном *HCV* инфекцијом и одреде предиктивни фактори успешности лечења.

МЕТОДЕ РАДА

Испитаници

Дескриптивно-аналитичком студијом проспективног типа обухваћени су болесници са ХХЦ који су лечени комбинованом антивирусно-имуномодулаторном терапијом на Клиници за инфективне и тропске болести Клиничког центра Србије у Београду од 2004. до 2011. године.

У студију је укључено укупно 387 болесника оба пола који су имали између 18 и 65 година. Код свих болесника је искључено постојање коинфекције вирусом хепатитиса Б и *HIV* (били су негативни на *HBsAg* и анти-*HIV* антитела), искључено је постојање аутоимунских болести јетре и штитасте жлезде (имунолошки маркери – *ANA*, *AMA*, *AGMA*, *ANCA*, анти-*LKM1* антитела, анти-*Tg* и анти-*TPO* антитела – били су негативни). Болесници нису имали декомпензовану болест јетре, нити неконтролисано психијатријско обољење, а апстинирали су од употребе алкохолних пића и наркотика најмање годину дана од започињања лечења (што је потврдио ординирајући психијатар). Код свих болесника вредност хемоглобина била је већа од 10 g/dl, број леукоцита био је већи од 3000/mm³, број тромбоцита већи од 70000/mm³, а ниво билирубина у серуму, албумина и хормона штитасте жлезде нормалан.

Болесници су лечени комбинованом антивирусном терапијом (*PEG-IFN- α 2a* и рибавирином) у стандардним дозама током 48 месеци (за болеснике са генотипом 1 и 4) или 24 месеца (за болеснике са генотипом 2 и 3). Испитаници с коинфекцијом више од једним генотипом *HCV* лечени су 48 недеља с обзиром на то да су сви имали инфекцију и генотипом 1, што је било одлучујуће за одлуку о дужини терапије. Примарни циљ лечења био је постизање стабилног вирусолошког одговора (СВО), односно негативан *HCV* РНК *PCR* у серуму шест месеци од завршетка терапије. Вирусолошки одговор на крају терапије (*ETR*) подразумевао је негативан *HCV* РНК *PCR* налаз у серуму одмах након

завршетка терапије. С друге стране, испитаници код којих је откривен *HCV* РНК у серуму, било на крају лечења или шест месеци по завршетку примене терапије, означени су као болесници без СВО.

Пре започињања лечења сваком болеснику су одређени генотип *HCV* и виремија, изражена кроз број интернационалних јединица у милилитру крви (*IU/ml*). Код 360 болесника урађена је слепа аспирациона биопсија јетре, а патолог је установио степен фиброзе и степен некроинфламације према скали *Metavir*. Код 27 болесника постојала је нека контраиндикација за интервенцију (хемофилија, васкуларни тумори јетре и др.), те код њих биопсија јетре није рађена. Поред ових података, забележена су и остала обележја која су накнадно анализирана као предиктивни фактори СВО: старост болесника, пол, инокулациони фактори ризика, активност *ALT*, доза примењеног *PEG-IFN* и рибавирин.

Категорије обележја посматрања које су анализиране као прогностички фактори СВО били су: генотип *HCV*; виремија (означена као ниска уколико је била мања од 600000 *IU/ml*, или висока ако је била већа од 600000 *IU/ml*); степен фиброзе с категоријама од *F0* до *F4* (при чему *F0* подразумева да фиброзе нема, а *F4* постојање цирозе) и активност од *A0* до *A3* (при чему *A0* означава да активности нема, а *A3* тешку активност); старост болесника (млађи и старији од 40 година); пол (мушки и женски); инокулациони фактори ризика (интравенска примена наркотика, примање трансфузија крви или крвних деривата, рад са крвљу – здравствени радници, и категорија инокулација која обухвата мање доминантне путеве преношења *HCV*, као што су акупунктура, пирсинг, тетовирање, ступање у ризичне полне односе); вредности *ALT* пре започињања терапије (нормалан ниво је до 41 *U/l*, категорија двоструко повишене вредности је 42–82 *U/l*, а у трећу категорију сврстани су болесници с вредностима *ALT* већим од 83 *U/l*); доза *PEG-IFN- α 2a* коју су болесници добијали (пуна доза од 180 μ g или мања доза од 135 или 90 μ g); дневне и кумулативне дозе рибавирин које су болесници добијали (мање или више од 60%, односно 80% од предвиђене дозе). Категорије анализираних предиктивних фактора и њихова расподела приказане су у табели 1. Смањење дозе лекова било је дозвољено уколико је вредност хемоглобина била мања од 10 g/dl, вредност полиморфонуклеара мања од 750 *mm*³ и вредност тромбоцита мања од 50000 *mm*³.

За одређивање нивоа *HCV* РНК у серуму коришћен је *PCR* тест (*Cobas Amplicor HCV Monitor*; *Roche Diagnostics*; с најнижим нивоом утврђивања виремије од 600 *UI/ml*). Генотипизација *HCV* вршена је коришћењем *LINEAR ARRAY HCV Genotyping Test* (*Roche Diagnostics*), теста који препознаје генотипове 1-6 *HCV*.

Статистичка обрада података

Статистичка обрада података урађена је помоћу статистичког пакета *SPSS for Windows*, верзија 11.0. Испитивање разлике између две групе података вршено

Табела 1. Одлике болесника с хроничним хепатитисом Ц пре започињања лечења**Table 1.** Characteristics of patients with chronic hepatitis C infection before starting the treatment

Прогностички фактори/категорије Prognostic factors/categories		Број болесника Number of patients	%
Пол Gender	Мушки Male	226	58.4
	Женски Female	161	41.6
Старост (године) Age (years)	>40	178	46.1
	≤40	208	53.9
Фактор ризика Risk factor	Интравенска примена наркотика Intravenous drug users	78	20.2
	Трансфузије Transfusion	104	26.9
	Инокулација Inoculation	36	9.3
	Здравствени радници Healthcare workers	10	2.6
	Више фактора ризика Multiple risk factors	4	1.0
	Непознато Unknown	155	40.1
Генотип HCV HCV genotype	1	234	61.1
	2	18	4.7
	3	98	25.6
	4	18	4.7
	Више генотипова More than one genotype	14	3.9
Виремија Viral load	≤600000 IU/ml	185	50.3
	>600000 IU/ml	183	49.7
ALT	Нормалан Normal	57	14.8
	Повишен до два пута Elevated to 2 times	142	36.8
	Повишен више од два пута Elevated >2 times	187	48.4
Степен фиброзе Fibrosis score	F0	37	9.6
	F1	155	40.1
	F2	65	16.8
	F3	34	8.8
	F4	69	17.8
Степен активности Activity score	A0	1	0.3
	A1	238	61.5
	A2	109	28.2
	A3	12	3.1

HCV – вирус хепатитиса Ц; ALT – аланин-аминотрансфераза
HCV – hepatitis C virus; ALT – alanine aminotransferase

је χ^2 -тестом и Фишеровим тестом тачне вероватноће (када је емпијска ситуација то налагала), а за више од две групе података коришћена је анализа варијансе са *post hoc LSD (least significant difference)* тестом. За испитивање повезаности коришћени су Спирманов коефицијент корелације ранга и величина заједничке варијансе. За анализу предиктивних фактора, њихов

појединачан и удружен допринос у постизању СВО, примењени су униваријантна и мултиваријантна логистичка регресија. Почетни степен статистичке значајности је утврђен на нивоу $p < 0,05$, а степен високе статистичке значајности на нивоу $p < 0,01$.

РЕЗУЛТАТИ

Студија је укључила 387 болесника са ХХЦ просечне старости од $41,8 \pm 12,1$ године. Међу испитаницима било је више мушкараца него жена (однос полова био је 1:1,41 у корист мушког пола). Од инокулационих фактора ризика најчешћи су били примена трансфузија крви и крвних деривата (26,9%) и интравенска примена наркотика (20,2%). Ипак, највећи број болесника (40%) негирао је било који од познатих начина преношења HCV.

Пре започињања лечења код већине болесника утврђен је повишен ниво ALT (просечне вредности $109,1 \pm 72,9$ U/l), док је код свега 15% болесника ниво овог параметра био нормалан.

У групи испитаника најчешћи је био генотип 1 HCV, с учесталошћу од око 60% међу свим генотиповима. Следећи по учесталости био је генотип 3 (25,6%), док су генотипови 2 и 4 били знатно ређи (по 4,7%). Код 12 болесника (3,1%) утврђена је коинфекција са два генотипа HCV, а код два болесника (0,5%) коинфекција са три генотипа.

Код 360 испитаника (93%) рађена је слепа аспирациона биопсија јетре и одређивани су степен фиброзе и активност некроинфламаторног процеса према скали Metavir. Код највећег броја болесника уочени су знаци слабе фиброзе – стадијум F1 (40,1%) и благе активности – стадијум A1 (61,5%). Код 10% болесника хистопатолошки налаз јетре је био нормалан, без фиброзе (стадијум F0), док су код 19,2% болесника запажени знаци цирозе јетре (стадијум F4). Анализирајући повезаност степена фиброзе и активности забележене при патохистолошком прегледу, утврђено је да постоји умерено јака корелација између степена фиброзе и активности запаљењског процеса (Спирманов коефицијент корелације r био је 0,408; $p < 0,0005$). Величина заједничке варијансе између те две променљиве била је 17%.

Успех терапије

Од укупног броја испитаника лечених комбинованом антивирусном терапијом, 166 болесника (43,9%) примило је пуну дозу PEG-IFN (180 μ g недељно), док је 212 болесника (56,1%) добило мању дозу (135 или 90 μ g, у зависности од разлога снижавања дозе). Запажено је да су болесници који су добијали пуну дозу постижали статистички значајно бољи СВО ($p = 0,002$). Статистички значајне разлике у постизању СВО између испитаника који су добијали PEG-IFN у дози од 135 μ g и 90 μ g није било ($p = 0,313$). Негативан HCR PHK PCR

на крају терапије (ETR) забележен је код 79,7% болесника. Шест месеци по завршетку лечења негативан HCV РНК PCR (СВО) постигнут је код 273 болесника (70,5%). У групи испитаника инфицираних генотипом 1 HCV СВО је постигнут код 60,7% болесника, а међу испитаницима са генотипом 2 и 3 СВО је постигнут у знатно већем проценту (генотип 2 – 83,3%, генотип 3 – 87,8%). Анализом је утврђено да постоји статистички значајна разлика у постизању СВО између генотипова 1 и 2 ($p=0,038$) и високо статистички значајна разлика између генотипова 1 и 3 ($p<0,0005$). Статистички значајне разлике између генотипова 2 и 3 није било ($p=0,69$).

Статистички значајно бољи СВО постигали су и болесници млађи од 41 године, болесници који су интравенски користили наркотице (фактор ризика за HCV инфекцију), уколико нису имали цирозу јетре (утврђену патохистолошким прегледом узорка ткива јетре или клинички) и ако је преписана пуна доза PEG-IFN. Није доказана статистички значајна разлика између просечних дневних доза рибавирина код група болесника са постигнутим СВО или без њега ($p>0,05$). Униваријантном анализом није утврђена статистички значајна повезаност кумулативних доза рибавирина и постизања СВО ($p=0,430$). Већи проценат СВО је забележен и код испитаника женског пола, испитаника с вiremијом нижом од 600000 UI/ml, болесника код којих су вредности аминотрансфераза у серуму биле нормалне и уколико је забележена слаба некроинфламаторна активност или ако активност није ни постојала. Ипак, статистичка значајност разлике за ова обележја посматрања није постигнута (Табела 2).

Прогностички фактори стабилног вирусолошког одговора

Ради препознавања и одређивања значаја прогностичких фактора СВО, подаци су анализирани униваријантном и мултиваријантном логистичком регресијом. Униваријантна логистичка регресија је примењена на прогностичке факторе за које се већ показало да су статистички повезани са СВО (Табела 2). То су: старост болесника, генотип HCV, степен фиброзе и доза PEG-IFN. На тај начин су установљени следећи позитивни предиктори СВО: старост до 40 година, коришћење наркотица, инфекција генотипом 3 HCV и примена пуне дозе PEG-IFN (Табела 3). Негативни предиктивни фактори за СВО били су цироза јетре и инфекција генотипом 1 HCV (Табела 3).

Појединачни независни прогностички фактори који су били статистички значајно повезани са СВО ($p<0,05$) анализирани су мултиплом логистичком регресијом. Фактори за које је утврђено да су значајно повезани са СВО су старост болесника и HCV генотип (Табела 3). Најзначајнији позитивни прогностички фактор за СВО је инфекција генотипом 3 HCV, а најзначајнији негативни предиктор СВО је инфекција генотипом 1 HCV (Табела 3).

Табела 2. Категорије обележја посматрања повезане са стабилним вирусолошким одговором (СВО) и њихова статистичка значајност

Table 2. Categories of variables related with sustained virological response (SVR) and their statistical significance

Прогностички фактори/ категорије Prognostic factors/categories		СВО SVR	Без-СВО Non-SVR	<i>p</i>
Пол Gender	Мушки Male	161 (71.2%)	65 (28.8%)	0.722
	Женски Female	112 (69.6%)	49 (30.4%)	
Старост (године) Age (years)	>40	150 (84.3%)	28 (15.7%)	<0.0005*
	≤40	123 (59.1%)	85 (40.9%)	
Виремија Viral load	≤600000 UI/ml	138 (74.6%)	47 (25.4%)	0.059
	>600000 UI/ml	120 (65.6%)	63 (34.4%)	
Фактор ризика Risk factors	Интравенска примена наркотица Intravenous drug users	69 (88.5%)	9 (11.5%)	<0.0005*
	Трансфузије Transfusion	76 (67.3%)	37 (32.7%)	0.362
	Инокулација Inoculation	25 (61%)	16 (39%)	0.155
	Здравствени радници Healthcare workers	6 (60%)	4 (40%)	0.489
	Непознато Unknown	104 (65.5%)	50 (32.5%)	0.291
Генотип HCV HCV genotype	1	142 (60.7%)	92 (39.3%)	<0.0005*
	3	86 (87.8%)	12 (12.2%)	
ALT	Нормалан Normal	42 (73.7%)	15 (26.3%)	0.263
	Повишен до два пута Elevated to 2 times	93 (65.5%)	49 (34.5%)	
	Повишен више од два пута Elevated >2 times	137 (73.3%)	50 (26.7%)	
Степен фиброзе Fibrosis score	Цироза (F4 или клинички) Cirrhosis (F4 or clinically)	42 (58.3%)	30 (41.7%)	0.003*
	Остало (F0, F1, F2 и F3) Other findings (F0, F1, F2 and F3)	220 (75.6%)	71 (24.4%)	
Степен активности Activity score	Умерена и тешка (A2 и A3) Moderate and severe (A2 and A3)	85 (70.2%)	36 (29.8%)	0.552
	Без активности и лака (A0 и A1) No activity and mild (A2 and A3)	175 (73.2%)	64 (26.8%)	
Доза PEG-IFN PEG-IFN dose	180 µg	130 (78.3%)	36 (21.7%)	0.002*
	130 или (or) 95 µg	133 (63.3%)	77 (36.7%)	

* $p<0.05$

PEG-IFN – пегилвани интерферон
PEG-IFN – pegylated interferon

Табела 3. Униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа фактора повезаних са стабилним вирусолошким одговором
Table 3. Univariable and multivariable logistic regression analyses of characteristics to predict sustained virological response

Прогностички фактори Prognostic factors	Униваријантна анализа Univariable analysis		Мултиваријантна анализа Multivariable analysis	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Старост (≤ 40 наспрот > 40) Age (≤ 40 vs. > 40)	0.270 (0.166–0.441)	$< 0.0005^*$	0.467 (0.252–0.864)	0.015*
Фактор ризика (IVDU наспрот остали) Risk factors (IVDU vs. others)	3.946 (1.895–8.217)	$< 0.0005^*$	2.142 (0.897–5.116)	0.086
Степен фиброзе (цироза наспрот остало) Fibrosis stage (cirrhosis vs. others)	0.452 (0.263–0.775)	0.004*	0.719 (0.381–1.359)	0.310
Генотип HCV (1 наспрот 3) HCV genotype (1 vs. 3)	0.215 (0.111–0.416)	$< 0.0005^*$	0.283 (0.153–0.523)	$< 0.0005^*$
Генотип HCV (3 наспрот 1) HCV genotype (3 vs. 1)	4.634 (2.403–8.970)	$< 0.0005^*$	2.983 (1.504–5.917)	0.002*
Доза PEG-IFN (пуна наспрот мања) PEG-IFN dose (full vs. lower)	2.019 (1.315–3.324)	0.002*	1.385 (0.794–2.413)	0.251

* $p < 0.05$ OR – унакрсни однос; CI – интервал поверења; IVDU – интравенска примена наркотика
OD – odds ratio; CI – confidence interval; IVDU – intravenous drug users

ДИСКУСИЈА

Рано откривање хроничне HCV инфекције, постављање тачне дијагнозе и правовремено и одговарајуће лечење дају реалну наду за излечење особа оболелих од ХХЦ. Циљеви савремене терапије (антивирусно-имуномодулаторне) су многоструки: искорењивање HCV, превенција развоја цирозе и хепатоцелуларног карцинома, смањење и повлачење екстрахепатичких манифестација, побољшање квалитета живота болесника и превенција преноса инфекције на неинфициране особе. Студије, које су углавном биле ретроспективне, доказале су значајно смањење стопе морбидитета и морталитета болесника који су лечени интерфероном и посебно снижену инциденцију развоја хепатоцелуларног карцинома [6, 7]. Терапија се прилагођава сваком болеснику понаособ (индивидуализација или упоједињавање терапије), у зависности од стадијума болести, старосног доба, постојања преегзистентних болести хроничног тока, мотивисаности болесника итд. Конзумација алкохола и употреба психоактивних супстанци мора се прекинути, а метаболичке болести (дијабетес, гојазност, стеатоза јетре) морају се регулисати.

Садашњи терапијски протокол у лечењу хроничне HCV инфекције састоји се од примене комбинације PEG-IFN- $\alpha 2a/b$ и рибавирина. Овом комбинацијом се може постићи СВО код 66% болесника, што је повезано са значајним побољшањем хистолошког налаза јетре и прогнозе болести [8]. У суштини, ефикасност терапије, између осталог, зависи од генотипа HCV којим је болесник инфициран: текући алгоритам лечења доводи до постизања СВО код више од 80% болесника инфицираних генотипом 2 или 3 HCV, док је тај

проценат код болесника са генотипом 1 много нижи, око 50% [9, 10]. Резултати наше студије потврдили су ефикасност комбиноване терапије у постизању СВО. Негативан HCV РНК на крају лечења забележен је код 79,7% испитаника. Шест месеци након завршетка терапије (период клиничког праћења) HCV РНК негативност задржало је 70,5% болесника, што значи да је релапс болести утврђен код око 9% лечених особа.

Болесника с вирусолошким релапсом било је и у другим студијама, највише до 19% [9]. Могући приступ смањењу инциденције релапса је интензивирање лечења. Болесници лечени са 270 μg PEG-IFN- $\alpha 2a$ недељно и 1600 mg рибавирина дневно имали су бољи СВО и нижу инциденцију релапса у поређењу са болесницима који су примали уобичајену дозу ових лекова [11]. Међутим, употреба већих доза била је повезана с повећаном стопом нежељених хематолошких ефеката. Могуће је да постоје подгрупе болесника инфицираних генотипом 2 или 3 који би могли имати користи и од продужене терапије, да би се смањиле стопе релапса. Резултати студије Хаџијаниса (Hadziyannis) и сарадника [10] показују да код болесника инфицираних генотипом 2 или 3, а који имају узнапредовалу фиброзу или цирозу јетре, као и код оних с високом базалном виремијом, 48-недељни третман омогућава нижу стопу релапса у поређењу с лечењем које траје 24 недеље.

У нашем истраживању СВО је постигнут код 60,7% болесника инфицираних генотипом 1, 83,3% инфицираних генотипом 2 и 87,8% испитаника са генотипом 3 HCV. Овако добре резултате објашњавамо селективним приступом у одабиру болесника за лечење: млађе особе, релативно кратко трајање хроничне HCV

инфекције, претходно нелечени болесници, кооперативност и мотивисаност болесника (добра комплијанса). Укључивању у лечење увек су претходили озбиљни разговори с болесницима, током којих су отворено саопштени сви релевантни подаци о предложеној терапији. Едукација болесника и чланова њихове породице о могућим нежељеним дејствима лечења била је саставни део читавог процеса. Честе контроле болесника, да би се проценило њихово неуропсихијатријско стање и социјално функционисање, као и клинички ефекти терапије, такође су били важан аспект лечења. Адхерентност током почетног периода лечења је посебно важна, с обзиром на то да је рана супресија вируса позитиван предиктор СВО. Због тога адхерентност у раним стадијумима лечења може бити од пресудног значаја у односу на укупну адхерентност [12].

Прилагођавање дозе PEG-IFN- $\alpha 2a$ и рибавирина показало се неопходним у свакодневној клиничкој пракси, поготово у случају поремећаја лабораторијских, пре свега, хематолошких параметара. Пуну дозу интерферона (180 μg недељно) примило је 43,9% болесника, а редуковане дозе (90 или 135 μg недељно) 56,1% болесника. Утврђено је да су испитаници који су добијали пуну дозу постизали статистички значајно бољи СВО него болесници који су примали редуковане дозе лека (78,3% према 63,3%; $p=0,002$). Доказали смо да смањење дозе рибавирина због анемије није лоше утицало на постизање СВО када је кумулативно излагање рибавирину било изнад 60%. До истих резултата дошли су и други аутори [13]. Међутим, СВО је био смањен код болесника који су примили мање од 60% кумулативне дозе рибавирина (али статистичка значајност није достигнута). Предлаже се постепено смањење дозе рибавирина за 200 mg, а не *ad hoc* смањење дневне дозе на 600 mg [13].

Од многих фактора који могу утицати на СВО разматран је и базални ниво виремије. Дефинисање и диференцијација између ниске и високе виремије (тзв. *viral load*), када су стандардизовани HCV тестови конверзија копија/ml у IU/ml према стандардима Светске здравствене организације, довело је до препоруке да почетни праг за високу виремију буде 800000 IU/ml [14]. Међу-

тим, скорашњи подаци претпостављају да је базални ниво од 400000 IU/ml најефикаснија гранична вредност (*cut-off*) за високу или нису виремију, која би имала предиктивни значај за постизање СВО [15]. Код испитаника наше студије доказан је виши проценат СВО код болесника са виремијом до 600000 IU/ml (74,6% према 65,6%), али није постигнута статистичка значајност.

Наши резултати јасно показују да је ефекат комбиноване терапије много бољи код особа млађих од 40 година (СВО: 84,3% према 59,1%; $p<0,0005$) и код болесника који нису имали цирозу јетре (СВО: 75,6% према 58,3%; $p=0,003$). Ово јасно указује на одговорност лекара за благовремено препознавање и лечење хроничне HCV инфекције.

Једно од најузбудљивијих открића у последње време јесте откривање генетичког маркера домаћина који указује на то да ли ће болесник на лечење интерфероном одговорити као тзв. респондер или нонреспондер. Полиморфизам у близини гена *IL28B*, који кодира IFN- $\lambda 3$, показао је јаку повезаност с одговором на комбиновану терапију (PEG-IFN и рибавирин). Код болесника са генотипом CC забележен је од два до три пута бољи СВО него са генотипом TT. Тако и разлика у фреквенцији С-алела између Американаца европског и афричког порекла може објаснити за скоро 50% слабији СВО код ових других. Доказано је да је генотип CC бољи предикторни фактор одговора на терапију интерфероном него нпр. базални ниво виремије или степен фиброзе [16]. Ово откриће је и предмет наших истраживања.

ЗАКЉУЧАК

Комбинована терапија PEG-IFN- $\alpha 2a$ и рибавирином доводи до СВО код 70,5% лечених болесника. Успешност лечења зависи од многих фактора, како домаћина, тако и вируса: старости болесника, начина преношења HCV инфекције, степена фиброзе јетре, оптимизације лечења, генотипа HCV итд. Као обавезе намећу се благовремено дијагностиковање поремећаја и лечење болесника, јер се тако повећава могућност искорењивања HCV инфекције.

ЛИТЕРАТУРА

- Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. Lancet. 2003; 362(9401):2095-100.
- Bruno S, Silini E, Crosignani A, Borzio F, Leandro G, Bono F, et al. Hepatitis C virus and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. Hepatology. 1997; 25(3):754-8.
- Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. J Hepatol. 2001; 34(5):730-9.
- Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Peginterferon- $\alpha 2a$ (40 kDa) for chronic Hepatitis C. Expert Opin Pharmacother. 2003; 4(4): 541-51.
- Zeuzem S, Berg T, Moeller B, Hinrichsen H, Mauss S, Wedemeyer H, et al. Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C. J Vir Hepat. 2009; 16(2):75-90.
- Camma C, Giunta M, Anderson P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. J Hepatol. 2001; 34(4):593-602.
- Aronsohn A, Reau N. Long-term outcomes after treatment with interferon and ribavirin in HCV patients. J Clin Gastroenterol. 2009; 43(7):661-71.
- Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon- $\alpha 2a$ and ribavirin. Gastroenterology. 2010; 139(5):1593-601.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al. Peginterferon $\alpha 2a$ plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2002; 347(13):957-82.
- Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon- $\alpha 2a$ and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med. 2004; 140(5):346-55.
- Ghany M, Nelson D, Strader D, Thomas D, Seeff L. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection. Hepatology. 2011; 54(4):1433-44.

12. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 kD)/ribavirin. *J Hepatol.* 2005; 43(3):425-33.
13. 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 alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5(1):124-9.
14. Pawlotsky JM, Bouvier-Alias M, Hezode C, Darthuy F, Remire J, Dhumeaux D. Standardization of hepatitis C virus RNA quantification. *Hepatology.* 2000; 32(3):654-9.
15. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011; 55:245-64.
16. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009; 461(7262):399-401.

Antiviral/Immunomodulatory Combination Therapy: Pegylated Interferon Alpha 2a and Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection

Dragan Delić^{1,2}, Nikola Mitrović², Nataša Popović², Aleksandar Urošević², Ivana Pešić², Jasmina Simonović^{1,2}, Olga Dulović^{1,2}, Neda Švrtlih^{1,2}

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

²Clinic for Infectious and Tropical Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Chronic hepatitis C virus (HCV) infection can progress to liver cirrhosis that causes bleeding from the gastrointestinal tract, liver failure and primary hepatocellular carcinoma. Use of standard therapeutic option consists of recombinant pegylated interferon alpha 2a/b with ribavirin in order to eradicate virus and prevent complications.

Objective The aim of investigation was to evaluate efficiency of combination therapy (pegylated interferon alpha 2a/b plus ribavirin) in patients with chronic HCV infection and to estimate predictive factors for successful treatment.

Methods A total of 387 patients with confirmed diagnosis of hepatitis C were evaluated (aged 18-65 years of both genders). Patients were treated with pegylated interferon alpha 2a/b and ribavirin according to a standard regimen lasting 24 or 48 weeks, dependent on virus genotype.

Results Negative HCV RNA (PCR assay) was recorded in 79.7% of patients at the end of treatment. Six months after completed therapy, negative HCV RNA, i.e. sustained virologic response (SVR) was assessed in 70.5% of patients. Statistical summary of our results concerning SVR confirmed better efficiency of combination therapy for the following parameters compared to other investigated variables: age ≤ 40 (84.3% vs. 59.1%; $p < 0.0005$), absence of cirrhosis (75.6% vs. 58.3%; $p = 0.003$), lack of genotype 1 (86.6% vs. 61.8%; $p < 0.0005$), and in patients who received full doses of pegylated interferon alpha 2a (78.3% vs. 63.3%; $p = 0.002$).

Conclusion Combination therapy of recombinant pegylated interferon alpha 2a with ribavirin leads to SVR in the majority of treated patients (70.5%). Successful treatment depends on a variety of host and virus factors.

Keywords: hepatitis C virus; chronic hepatitis C; pegylated interferon alpha-2a; ribavirin

Примљен • Received: 01/11/2011

Прихваћен • Accepted: 16/01/2012

Pulsed Electromagnetic Field during Cast Immobilization in Postmenopausal Women with Colles' Fracture

Milica Lazović^{1,2}, Mirjana Kocić^{2,3}, Lidija Dimitrijević^{2,3}, Ivona Stanković^{2,3}, Marija Spalević^{2,3}, Tamara Ćirić⁴

¹Institute for Rehabilitation, Belgrade, Serbia;

²Medical School, University of Niš, Niš, Serbia;

³Physical Medicine and Rehabilitation Clinic, Clinical Centre, Niš, Serbia;

⁴Clinic of Orthopedic Surgery, Clinical Center Niš, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction Although Colles' fracture i.e. a dorsally displaced distal radius fracture (DRF) is one of the most common fractures, there is no enough evidence to determine the best form of rehabilitation.

Objective To assess whether the use of pulsed electromagnetic field (PEMF) therapy during cast immobilization of DRF provides beneficial effects on pain, edema, wrist range of motion and function, as well as on the frequency of complications immediately after cast removal.

Methods The prospective randomized controlled study included 60 women over the age of 55 years with extra-articular displaced DRF treated with reduction and cast immobilization. The patients were alternately allocated to either a PEMF group (n=30, received 10 days of PEMF therapy during immobilization), or a control group (n=30, without PEMF therapy). Pain, function, hand circumference, wrist and forearm range of motion and frequency of complications for each patient was evaluated within two to three days of cast removal.

Results Better mean values for the majority of examined parameters were recorded in the PEMF group than in the control group, but the difference was statistically significant just for edema ($p<0.001$), flexion, extension and supination range ($p<0.01$).

Conclusion During immobilization PEMF therapy in DRF patients gave better results immediately after cast removal in terms of edema and wrist range of motion (ROM).

Keywords: distal radius fracture; rehabilitation; physiotherapy; pulsed electromagnetic field

INTRODUCTION

Colles' fracture is an eponym for a dorsally displaced distal radius fracture (DRF). The distal part of the radius is one of the most common fractured bones [1] and results from a fall onto an outstretched hand [2, 3]. DRF is strongly related to osteoporosis [1] and in osteoporotic patients it results from low-energy trauma [4]. The bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with DRF is significantly lower compared to those without [4]. Several treatment options are available. Undisplaced fractures are casted and displaced fractures are reduced and casted. Unstable fractures are most often operated upon, especially if the fracture is impossible to reduce or to be retained in a reduced position [5]. Because of inherent biochemical, histological and mechanical changes during the immobilization [6], patients usually have pain, edema, reduced wrist range of motion (ROM) and disability afterwards. Rehabilitation is indicated in order to maximize functional recovery, as well as to prevent or treat complications, however usually used physical therapy modalities are not well evidenced [3].

Pulsed electromagnetic field (PEMF) devices were created to treat fracture nonunions based on the observation that electric fields occur in mechanically loaded bones [7]. Many clinical studies report that the use of PEMF stimulates healing of delayed fracture unions and non-unions [8, 9], accelerates unions in osteotomies [10, 11], increases successful fusion in patients undergoing interbody lumbar fusion [12] and accelerates healing of fresh fractures [13, 14]. But despite reported positive results and the widespread use of electromagnetic stimulation in orthopedics, the meta-analysis from 2008 reported that there were no definitive clinical data to support its use in long-bone fractures [15]. Also, PEMF relieves pain of primary osteoporosis and increases BMD in osteoporosis after spinal cord injury, but it is still controversial whether PEMF enhances BMD in primary osteoporosis [16]. In 2005, Cheing et al. [2] reported better outcome if combination of PEMF and ice therapy was used in patients with DRF after cast removal. Based on the above data, we expected beneficial effects of pain and edema if PEMF during immobilization in DRF patients was used.

Correspondence to:

Mirjana KOCIĆ
Physical Medicine
and Rehabilitation Clinic
Clinical Center Niš
Blv. Zoran Djindjic 48, 18000 Niš
Serbia
kocicm60@gmail.com

OBJECTIVE

The aim of this study was to assess whether the use of PEMF during cast immobilization of DRF provides beneficial effects on pain, edema, wrist ROM and function, as well as on the frequency of complications immediately after cast removal.

METHODS

The prospective randomized controlled single-blinded study was conducted at the Physical Medicine and Rehabilitation Clinic of the Clinical Center Niš between September 2007 and June 2009.

This study was designed to evaluate the outcome of displaced stable DRF in patients treated with PEMF during immobilization and in those who were not. A total of 74 postmenopausal women over the age of 55 years who sustained unilateral extra-articular displaced stable DRF were admitted at the Clinic Outpatient Department. All of them were treated with reduction and cast immobilization at the Orthopedic Clinic. After clinical and radiographic control 7 days after fracture, they were recruited for rehabilitation. The inclusion criteria were a low impact fracture, intact cognitive function [17] and no limitation of wrist and hand function before injury. Patients were excluded if they had bilateral wrist fractures, previous fracture of the affected or unaffected wrist, additional wrist fracture, inflammatory osteoarthritis, peripheral vascular disease and contra-indicated PEMF (patients with auxiliary organs, i.e. pace makers, all kinds of mycoses and tumors, intestinal hemorrhage, epilepsy, hyperthyroidism and acute infection).

Fourteen patients were not included (9 did not meet the inclusion criteria, 3 met the exclusion criteria and 2 refused to participate). The remaining 60 patients, after their written informed consent had been obtained, were enrolled into the study. The study was approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty, University of Niš. None of the patients dropped out of the study.

Rehabilitation procedures

Enrollment baseline data were obtained for each patient. The patients were then allocated to either the PEMF group ($n=30$), or control group ($n=30$) alternately. Each patient was taught and given instructions for a home exercise program consisting of active shoulder, elbow and finger mobilization exercises, active fisting and thumb opposition, as allowed by cast and advised to do these twice a day for 20 minutes during cast immobilization. After cast removal they were instructed to perform light activities in the pain-free ROM until the follow-up. They were also advised to elevate the wrist if they noted edema increasing.

The patients allocated to the PEMF group received PEMF therapy five days a week for two weeks (10 sessions), 30 min daily. The patient's hand, wrist and distal

forearm were placed inside a concentric coil applicator, 50 cm in diameter and 35 cm high, which generates an almost homogenic magnetic field inside the coil, with a peak magnetic field intensity of 6 mT, and supplied by electric pulse frequency of 25 Hz. This field intensity and frequency are advised for osteoporosis, soft tissue injuries and fracture treatment by the manufacturer. The PEMF therapy device was produced by the Elecsystem GMF Corporation A.G. Switzerland. The PEMF therapy always started on Monday. The patients allocated to the control group had no other therapy. X-rays were not taken after the enrollment in the study.

Outcome measures

Evaluation of subjective and objective parameters such as pain, function, hand circumference and wrist and forearm ROM for each patient was performed within two to three days of cast removal between 8 and 10 am. The presence of complications was also noted. All examined parameters were assessed by one of the authors blinded to group allocation.

Pain and function were assessed as the pain and function subscales of the patient-rated wrist evaluation (PRWE) score [18], which has been shown to be very sensitive to recovery after DRF [19]. The PRWE pain subscale has 5 items (4 on pain intensity at rest, during repeated movement, when lifting a heavy object and when at its worst, and one on pain frequency). The PRWE function subscale contains 6 specific and 4 usual activities. Each item is scored on an 11 points scale (0-10). This provides pain score 0-50. The sum of the 10 functional items is divided by two which provides functional score 0-50. The higher scores indicate greater pain and disability. Wrist evaluation form was rated by a patient in the presence of an author, who made questions clear if necessary.

Hand circumference was measured in order to quantify hand edema using the figure-of-eight measurement [20]. Measurement of each patient's injured and uninjured hand was performed. Hand edema was expressed as the difference between hand circumferences of both hands.

Active ROM at wrist and distal radio-ulnar joints was measured using a standard full-circle goniometer and recorded in degrees according to the method suggested by the American Academy of Orthopedic Surgeons 1988 [21]. Flexion, extension, radial and ulnar deviation, pronation and supination ROM were measured. Intraobserver bias was minimized by careful technique and recordings made in triplicate and the mean of these measurements was noted.

Statistical analysis

Data were analyzed using SPSS for Windows software (version 10.0). Descriptive statistics was presented as mean $\pm$ SD, median and minimum and maximum values. The normality of distribution was tested using the Shapiro-Wilk test. To assess differences between continuous

Table 1. Baseline characteristics

Parameter	PEMF group (n=30)		Control group (n=30)		p
	Mean±SD	Median (Min–Max)	Mean±SD	Median (Min–Max)	
Age (years)	67.90±5.56	68.50 (55-78)	64.50±6.02	64.00 (55-78)	<0.05
Period of immobilization (days)	28.17±1.68	28.00 (25-33)	27.87±1.91	28.00 (25-35)	ns
Time until PEMF (days)	8.67±1.40	8.00 (7-11)	8.97±1.16	9.00 (7-11)	ns
Time from cast removal to assessment (days)	2.40±0.50	2.00 (2-3)	2.60±0.50	3.00 (2-3)	ns
Wrist injured (dominant/non dominant)	17/13		15/15		ns

PEMF – pulsed electromagnetic field; SD – standard deviation; ns – non significant

Table 2. Edema, pain and function within two to three days of cast removal

Parameter	PEMF group (n=30)		Control group (n=30)		p
	Mean±SD	Median (Min–Max)	Mean±SD	Median (Min–Max)	
Hand edema (mm)	10.20±6.14	10.50 (0-25)	18.17±7.44	18 (5-35)	<0.001
Pain score (PRWE) (0-50)	21.60±9.07	20.50 (7-39)	24.47±7.45	25.00 (6-41)	ns
Activity score (PRWE) (0-50)	33.70±9.88	35.50 (10-50)	34.50±7.75	35.00 (12-50)	ns

PRWE – patient-rated wrist evaluation score (0 indicating the best score, 50 indicating the worst score)

Table 3. Forearm and wrist range of motion within two to three days of cast removal

Parameter	PEMF group (n=30)		Control group (n=30)		p
	Mean±SD	Median (Min–Max)	Mean±SD	Median (Min–Max)	
Flexion (degrees)	46.50±10.42	47.50 (22-62)	37.33±12.53	36.00 (18-62)	<0.01
Extension (degrees)	41.43±10.95	42.00 (21-65)	33.27±12.71	33.50 (12-65)	<0.01
Radial deviation (degrees)	10.00±4.50	9.50 (3-20)	11.00±5.63	10.00 (0-27)	ns
Ulnar deviation (degrees)	18.00±6.39	17.50 (5-30)	17.10±4.62	18.00 (5-25)	ns
Pronation (degrees)	63.57±16.41	67.50 (30-85)	61.03±17.50	64.50 (30-82)	ns
Supination (degrees)	54.00±11.61	53.00 (33-75)	45.40±10.97	43.00 (30-72)	<0.01

variables in two groups the Student t-test was used. If variables were not distributed normally then the nonparametric Mann-Whitney test was employed. Proportions were compared with the chi square test. The p-value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Sixty postmenopausal women with the mean age of 66.2 were included in the study. On average the PEMF group was older (67.90±5.56) than the control group (64.50±6.02). The difference was statistically significant (p=0.026), which could mean that the PEMF group had worse predisposition for functional recovery. No significant difference was seen between the groups regarding other baseline characteristics (Table 1).

The edema evaluation results, PRWE pain and function scores are presented in Table 2. Hand edema was found in nearly all of patients (except 3 patients in the PEMF group), as well as mild to moderate pain and moderate to severe limitations of functional activities. Better mean values for these three parameters were recorded in the PEMF group than in the control group, but the difference was significant just for edema (p=0.000).

Regarding the wrist ROM, except radial deviation ROM, which was slightly lower, the values of other examined ROMs were higher in the PEMF group, but statistically significant difference was found for flexion (p=0.003), extension (p=0.009) and supination (p=0.004) ROM (Table 3).

Complications associated with DRF were seen in 9 patients (Table 4). The most common complication was finger stiffness found in 6 patients, 5 of whom were older than 70 years. Also, 2 patients in the control group had clinical signs and symptoms of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS 1) according to the International Association for the Study of Pain (IASP) diagnostic criteria [22], although it can be difficult to make a firm diagnosis of CRPS at early stage of the disease. Frequency of overall and individual complications was lower in the PEMF than

Table 4. Complications within two to three days of cast removal

Parameter	PEMF group (n=30)		Control group (n=30)		p
CRPS 1	0	0.00%	2	7.14%	ns
Median nerve compression	0	0.00%	1	3.45%	ns
Finger stiffness*	2	7.14%	4	13.79%	ns

CRPS 1 – complex regional pain syndrome type 1

* Finger stiffness – loss of digital flexion, defined as fingertip to palm distance greater than 1 cm for all fingers

in the control group, although the difference was not statistically significant. The difference would probably reach the level of significance in a larger study.

No patient had adverse effect of PEMF therapy.

DISCUSSION

This study was designed to compare the results of pain, edema and wrist ROM evaluation immediately after cast removal of displaced stable DRF in women older than 55 years treated with PEMF during immobilization and in those who were not. The results were better in the PEMF group compared to the control group, regarding edema, flexion, extension and supination ROM. Also, in the PEMF group there were no cases of CRPS 1, which is important because serious cases of CRPS 1 require a long-term physical therapy to alleviate symptoms.

Persons with DRF are usually referred to rehabilitation after a period of immobilization in order to return full function with a painless wrist. Cochrane meta-analysis reports that there was no enough evidence to determine the best form of rehabilitation [3]. This is a distressing fact, as these represent the most common fractures.

The average duration of casting in the study was 28 days. It is in accordance with several other studies [6, 14], although many studies report immobilization for about six weeks [2, 3, 23-26].

In PEMF treated patients hand edema was significantly less in size than in the control group. For edema quantification we used the figure-of-eight method, which is shown to be a reliable and valid measure of hand size in individuals with conditions affecting the hand comparing to volumetric measurements [20]. Byl et al. [6] performed wrist edema quantification immediately after cast removal using circumferential measurements and found a significant difference between affected and unaffected wrist. Significant edema reduction was achieved after cast removal in DRF, by combination of ice and PEMF therapy [2], as well as by manual lymph drainage [27], using volumetric measurement – the gold standard for measuring hand edema. Early edema reduction is very important as the soft tissue greatly influences the final functional result. The inflammatory cascade that results in edema, pain, and joint stiffness must be treated aggressively and concomitantly with the bone injury [28].

Regarding pain the results were better in the PEMF group but did not achieve a significant difference. In contrast to our results, Cheing et al. [2] found that the combination of PEMF and ice therapy produces more significant pain reduction than ice or PEMF alone. Also, in surgically treated patients with femoral neck fracture significant pain reductions were found at day 30, 60 and 90 in patients treated with PEMF [13]. Pain assessment in our study was performed using the PRWE pain score which incorporates the whole spectrum of severity, both in intensity and frequency [19]. In the above mentioned two studies the visual analogue scale was used, but in the study of Cheing et al. [2] pain was assessed during active wrist movement,

whereas the study of Betti et al. [13] did not report if pain was assessed during active movement or at rest.

As far as function is concerned it was moderately to severely impaired and there was no significant difference found between the groups. As expected, on average one month after DRF most of the activities, particularly the specific ones, are formed with severe difficulties. Moreover some are contra-indicated. Our results are in agreement with the results reported by MacDermid et al. [18] who, assessing the recovery of function in 129 DRF patients, found that the majority of recovery occurred by 6th months after fracture. Improvement in function at two months was noted, although moderate difficulty in many activities, particularly specific ones, was present.

Regarding ROM, a significantly better flexion, extension and supination ROM, found in the group with PEMF may be the consequence of minor edema. In the PEMF group flexion and extension ROM were greater than in many other studies, immediately after cast removal [2, 6, 23-25]. In some studies extension ROM was less than 30 degrees [23, 25], though it is important for the wrist function to be greater than 40 degrees, which was achieved in the PEMF group. Concerning that wrist flexion and extension ROM are most affected after DRF, the achieved flexion and extension at one month after the fracture was very satisfying. The supination ROM was better than in the study of Cheing et al. [2] and similar as in the study of Key et al. [24]. It is probable that better ROM in our study was partly due to the shorter period of immobilization.

Although different physical therapy modalities used in the rehabilitation of DRF to resolve edema and pain, increase circulation and accelerate osteogenesis, up-to-date there is only a limited research evaluating their effectiveness. Cheing et al. [2] used ice and PEMF treatment after casting, i.e. during hard callus phase, whereas in our study the PEMF was used during the initial 4 weeks, that is the soft callus or the fibroblastic phase [28].

We found only one study which utilized PEMF stimulation during immobilization in women with extra-articular Colles' fracture [14]. The author using bone scintigraphy in the evaluation of fracture healing noted a significantly increased healing activity at weeks 1 and 2, but not significant at weeks 4 or 8.

Although a considerable basic and clinical research on PEMF has been reported, their mechanism of action is not completely clear [29]. PEMF elicits a biological effect independent of any thermal influence or observable physical interaction with tissue [30]. It is known to have effects directly on the cellular level.

An in vitro study has shown that the local application of PEMF can elicit a significant arteriolar vasodilatation [30] and increase in vivo and in vitro angiogenesis through the endothelial release of fibroblast growth factor 2, an important angiogenic factor [31]. These effects on the circulation could be a possible explanation for better results that we detected in the PEMF group.

We noted some limitations of our study. The PEMF group was on average 3.5 years older than the control group. In our opinion this is without clinical significance,

because there were no limitations of wrist and hand function before injury. Another shortcoming is that the patients were not followed during a longer period to evaluate if there would be a longer-term difference in outcome, as at the beginning we aimed to evaluate the condition immediately after cast removal. Also, we could have measured grip strength, but we found it more important to be done in a later follow-up.

Strength of this study is the careful selection of similar extra-articular DRF with exclusion of all patients with conditions which could influence the results of treatment outcome.

REFERENCES

- Ring D, Jupiter J. Treatment of osteoporotic distal radius fractures. *Osteoporosis Int.* 2005; 16(Suppl 2):S80-4.
- Cheing GL, Wan JW, Kai Lo S. Ice and pulsed electromagnetic field to reduce pain and swelling after distal radius fractures. *J Rehabil Med.* 2005; 37(6):372-7.
- Handoll HHG, Madhok R, Howe TE. Rehabilitation for distal radial fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3):CD003324.
- Bahari S, Morris S, Lenehan B, McElwain JP. "Osteoporosis and orthopods" incidences of osteoporosis in distal radius fracture from low energy trauma. *Injury.* 2007; 38(7):759-62.
- Abramo A, Kopylov P, Tagil M. Evaluation of a treatment protocol in distal radius fractures. A prospective study in 581 patients using DASH as outcome. *Acta Orthop.* 2008; 79(3):376-85.
- Byl NN, Kohlhase W, Engel G. Functional limitation immediately after cast immobilization and closed reduction of distal radius fractures: preliminary report. *J Hand Ther.* 1999; 12(3):201-11.
- Aaron RK, Ciombor DM, Simon BJ. Treatment of nonunions with electric and electromagnetic fields. *Clin Orthop Relat Res.* 2004; 419:21-9.
- Sharrard WJ. A double-blind trial of pulsed electromagnetic fields for delayed union of tibial fractures. *J Bone Joint Surg (Br).* 1990; 72(3):347-55.
- Simonis RB, Parnell ReJ, Ray PS, Peacock JL. Electrical treatment of tibial non-union: a prospective, randomised, double-blind trial. *Injury.* 2003; 34(5):357-62.
- Borsalino G, Bagnacani M, Bettati E, Fornaciari F, Rocchi R, Uluhogian S, et al. Electrical stimulation of human femoral intertrochanteric osteotomies. Double-blind study. *Clin Orthop Relat Res.* 1988; 237:256-63.
- Mammi GI, Rocchi R, Cadossi R, Massari L, Traina GC. The electrical stimulation of tibial osteotomies. Double-blind study. *Clin Orthop Relat Res.* 1993; 288:246-53.
- Mooney V. A randomized double blind prospective study of the efficacy of pulsed electromagnetic fields for interbody lumbar fusions. *Spine.* 1990; 15:708-12.
- Betti E, Marchetti S, Cadossi R, Faldini C, Faldini A. Effect of stimulation by low-frequency pulsed electromagnetic fields in subjects with fracture of the femoral neck. In: Bersani F, editor. *Electricity and Magnetism in Biology and Medicine.* New York: Kluwer Acad/Plenum Publishers; 1999. p.853-5.
- Wahlstrom O. Stimulation of fracture healing with electromagnetic fields of extremely low frequency (EMF of ELF). *Clin Orthop Relat Res.* 1984; 186:293-301.
- Mollon B, da Silva V, Busse JW, Einhorn TA, Bhandari M. Electrical stimulation for long-bone fracture-healing: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg (Am).* 2008; 90(11):2322-30.
- Huang LQ, He HC, He CQ, Chen J, Yang L. Clinical update of pulsed electromagnetic fields on osteoporosis. *Chin Med J.* 2008; 121(20):2095-9.
- Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly. *J Am Geriatr Soc.* 1975; 23:433-41.
- MacDermid JC, Roth JH, Richards RS. Pain and disability reported in the year following a distal radius fracture: a cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2003; 4:24.
- Changulani M, Okonkwo U, Keswani T, Kalairajh Y. Outcome evaluation measures for wrist and hand: which one to choose? *Int Orthop.* 2008; 32(1):1-6.
- Leard JS, Breglio L, Fraga L, Ellrod N, Nadler L, Yasso M, et al. Reliability and concurrent validity of the figure-of-eight method of measuring hand size in patients with hand pathology. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2004; 34(6):335-40.
- American Academy of Orthopaedic Surgeons. Joint motion: method of measuring and recording. Edinburgh, London, Melbourne and New York: Churchill Livingstone; 1988.
- Harden RN, Bruehl S. Diagnostic criteria: the statistical derivation of the four criterion factors. In: Wilson P, Stanton-Hicks M, Harden RN, editors. *CRPS: Current Diagnosis and Therapy. Progress in Pain Research and Management.* Vol. 32. Seattle: IASP Press; 2005. p.45-58.
- Watt CF, Taylor NF, Baskus K. Do Colles' fracture patients benefit from routine referral to physiotherapy following cast removal? *Arch Orthop Trauma Surg.* 2000; 120:413-5.
- Kay S, McMahon M, Stiller K. An advice and exercise program has some benefit over natural recovery after distal radius fracture. A randomised trial. *Aust J Physiother.* 2008; 54:253-9.
- Maciel JS, Taylor NF, McIlveen C. A randomised clinical trial of activity-focused physiotherapy on patients with distal radius fractures *Arch Orthop Trauma Surg.* 2005; 125:515-20.
- Wakefield AE, McQueen MM. The role of physiotherapy and clinical predictors of outcome after fracture of the distal radius. *J Bone Joint Surg (Br).* 2000; 82(7):972-6.
- Härén K, Backman C, Wiberg M. Effect of manual lymph drainage as described by Vodder on oedema of the hand after fracture of the distal radius: a prospective clinical study. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2000; 34(4):367-72.
- Slutsky DJ, Herman M. Rehabilitation of distal radius fractures: a biomechanical guide. *Hand Clin.* 2005; 21(3):455-68.
- Sollazzo V, Palmieri A, Pezzetti F, Massari L, Carinci F. Effects of pulsed electromagnetic fields on human osteoblastlike cells (MG-63): a pilot study. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468(8):2260-77.
- Smith TL, Wong-Gibbons D, Maultsby J. Microcirculatory effects of pulsed electromagnetic fields. *J Orthop Res.* 2004; 22(1):80-4.
- Tepper OM, Callaghan MJ, Chang EI, Galiano RD, Bhatt KA, Baharestani S, et al. Electromagnetic fields increase in vitro and in vivo angiogenesis through endothelial release of FGF-2. *FASEB J.* 2004; 18(11):1231-3.

CONCLUSION

Ten days of PEMF therapy during immobilization in DRF patients resulted in better outcome immediately after cast removal in terms of edema and wrist ROM compared to the group without PEMF therapy. There were no significant differences between the groups regarding pain, function and frequency of complications. The promising results of this study were very likely caused by PEMF therapy but need confirmation in future studies with the same frequency and intensity of PEMF and a longer duration of the follow-up.

Примена импулсног електромагнетног поља током гипсане имобилизације жена с преломом дисталног окрајка радијуса у постменопаузи

Милица Лазовић^{1,2}, Мирјана Коцић^{2,3}, Лидија Димитријевић^{2,3}, Ивона Станковић^{2,3}, Марија Спалевић^{2,3}, Тамара Ћирић⁴

¹Институт за рехабилитацију, Београд, Србија;

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

³Клиника за физикалну медицину и рехабилитацију, Клинички центар, Ниш, Србија;

⁴Клиника за ортопедију, Клинички центар, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Иако је прелом дисталног дела радијуса са дорзалном дислокацијом дисталног фрагмента – или Колесов (*Colles*) прелом – један од најчешћих, нема довољно доказа да се одреди најбољи облик рехабилитације.

Циљ рада Циљ рада био је да се процени да ли примена терапије импулсним електромагнетним пољем (ИЕМП) током гипсане имобилизације жена с преломом дисталног дела радијуса позитивно утиче на бол, оток, обим покрета и функцију ручног зглоба, као и на учесталост компликација непосредно након скидања гипса.

Методе рада Проспективна рандомизирана, контролисана студија је обухватила 60 жена старијих од 55 година с екстра-артикуларним дислоцираним преломом дисталног дела радијуса збринутим репозицијом и имобилизацијом гипсаном лонгетом. Испитанице су наизменично упућиване у групу оних које су лечене применом ИЕМП (30 жена, примена 10 дана терапије ИЕМП током имобилизације) или у контролну

групу (30 жена, без терапије ИЕМП). Код сваке испитанице су другог или трећег дана након скидања имобилизације процењивани: степен бола, функција ручног зглоба, обим шаке, обим покрета ручног зглоба и подлактице, као и учесталост компликација.

Резултати Забележене су боље просечне вредности већине испитиваних параметара у групи жена које су лечене применом ИЕМП, али је разлика била статистички значајна само за оток ($p < 0,001$) и обим покрета флексије, екстензије и супинације ($p < 0,01$).

Закључак Терапија ИЕМП током имобилизације особа с преломом дисталног дела радијуса довела је до бољих резултата у погледу сузбијања бола и повећања обима покрета ручног зглоба непосредно након скидања гипсане имобилизације.

Кључне речи: прелом дисталног дела радијуса; рехабилитација; физикална терапија; импулсно електромагнетно поље

Интегрално лечење деце са дислексијом – четрдесет година искуства

Миодраг Стошљевић, Гордана Одовић, Милосав Адамовић

Факултет за специјалну едукацију и рехабилитацију, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Дислексија је значајан педијатријски проблем који захтева благовремено и одговарајуће лечење.

Циљ рада Циљ рада био је да се испита значај интегралног рехабилитационог приступа у лечењу деце са дислексијом.

Методе рада Истраживањем је обухваћено 300 деце узраста од 11 до 15 година са дислексијом различитог порекла.

Резултати Добијени резултати показују да је интегрално лечење деце са дислексијом било значајно успешније од изолованог логопедског третмана за десет од петнаест испитиваних варијабли: замене графички сличних слова ($p=0,000$), замене слогова ($p=0,010$), замене речи – погађање ($p=0,019$), структурне погрешке – премештање или уметање ($p=0,038$), додавање слова и слогова ($p=0,001$), понављање делова речи ($p=0,001$), читање једне речи на неколико погрешних начина ($p=0,001$), изостављање речи и целих редова ($p=0,000$), враћање на већ прочитани ред ($p=0,000$) и степен дислексије ($p=0,000$).

Закључак Дислексија захтева мултидисциплинарни терапијски приступ у којем је интегрални рехабилитацијски третман изузетно значајан.

Кључне речи: дислексија; рехабилитација; интегрално лечење

УВОД

Дислексија је поремећај читања који се, између осталог, одликује непознавањем слова, тешкоћом у асоцирању два слова, „прескакањем“ слова и мањих речи [1], али и неким другим пратећим феноменима, као што су поремећај пажње удружен с хиперактивношћу (енгл. *attention deficit hyperactivity disorder* – ADHD) и моторне потешкоће [2, 3]. Дислексија, етиопатогенетски посматрано, припада мултифакторским поремећајима који су уско везани за визуелне проблеме који утичу на брзину читања.

Према налазима које је објавио Центар за истраживање читања у Норвешкој, доказано је да она може бити и наследне природе, тј. да је последица оштећења гена на хромозому 2 (DYX3) [4]. Најдетаљније проучен узрок дислексије је церебрално крварење, које је често удружено с аномијом и аграфом [5]. У значајном броју случајева она остаје етиопатогенетски нејасна, те се катерише као идиопатска [6].

Због различитог схватања природе дислексије, приступ лечењу деце с овим проблемом доста је хетероген и парцијалан. Тако нпр. психолози сматрају да су стимулација перцепције и њене одговарајуће обраде основни предуслов за правилан третман дислексије [7]. Присталице медицинског и соматопедског лечења приоритет дају стимулацији моторног и сензорног развоја методама као што су релаксација

или неурофидбек [8]. Логопеди, опет, подразумевају стимулацију говорно-језичког развоја и придружених функција читања и писања као приоритетне [9]. Међутим, имајући у виду комплексност дислексије, како с аспекта њене природе, тако и по степену испољености, јасно се намеће неопходност мултидисциплинарног приступа у њеном третману у оквиру којег би интегрални систем рехабилитације имао значајно место [10].

ЦИЉ РАДА

Полазећи од претпоставке да наведени одвојени третмани не могу довести до жељених резултата, циљ нашег рада био је да се испита успешност утицаја интегралног рехабилитационог лечења на побољшање стања деце са дислексијом.

МЕТОДЕ РАДА

Испитаници

Истраживање је обухватило 300 деце (250 дечака и 50 девојчица) узраста од 11 до 15 година. Испитивање је обављено у периоду 1970–2010. године у следећим установама: Служба за психофизиолошке поремећаје регионалног медицинског центра у Мостару, у Босни и Херцеговини, Завод за

Correspondence to:

Gordana ODOVIĆ
Fakultet za specijalnu
edukaciju i rehabilitaciju
Visokog Stevana 2, 11000 Beograd
Srbija
gordanaodovic@gmail.com

психофизиолошке поремећаје и говорну патологију „Проф. др Цветко Брајовић“ у Београду и Кабинет за дефектологију „Стошљевић“ у Београду. Испитаници су сврстани у две групе: експерименталну и контролну, при чему је свака обухватила по 150 испитаника. Испитаници експерименталне групе су подвргнути интегралном лечењу, а испитаници контролне групе изолованом логопедском третману. Групе су на почетку студије биле изједначене према полу, узрасту, трајању лечења, те степену и врсти дислексије.

Инструмент

„Отворени систем стимулације хуманог развоја“, који је примењиван у експерименталној групи испитаника, у нашој пракси се користи од 1969. године, а састоји се од следећих врста третмана: 1. стимулација моторног развоја; 2. стимулација сензорног развоја; 3. вербална стимулација; 4. стимулација гностичких функција; 5. стимулација социјалног развоја; 6. релаксација, и 7. мотивација [10]. „Отворени систем стимулације хуманог развоја“ примењиван је на следећи начин: уобичајени ток логопедског третмана био је промењен тако да је на почетку третмана дефектолог-соматопед детету са дислексијом давао вежбе за диференцијацију схеме тела по Стошљевићу [10], затим вежбе баланса и координације за стимулацију општег моторног функционисања, вежбе фине моторике са посебним освртом на графомоторику, као и вежбе за сензорне и гностичке функције. Након ових вежби, које су трајале 12–15 минута, испитаници су одлазили на редовни логопедски третман, који је трајао 20–25 минута, да би се после

тога враћали на вежбе прогресивне мишићне релаксације по Штерну у трајању 8–12 минута.

На почетку и на крају третмана мерили смо напредак за варијабле из мерног инструмента под називом „Брзи скрининг деце са дислексијом и дисграфијом“ [11], који је код нас у употреби од 1969. године. Испитиване су следеће варијабле: тешкоће у повезивању графема с фонемом, тешкоће у повезивању гласова и слогова у речи, замене графички сличних слова, замене фонетски сличних слова, замене слогова, замене речи – погађање, структурне погрешке – премештање или уметање, додавање слова и слогова, понављање делова речи, тешкоће у праћењу словног или бројчаног низа, тешкоће у следу смера читања, читање једне речи на неколико погрешних начина, изостављање речи и целих редова, враћање на већ прочитани ред и степен дислексије. Дакле, из овог мерног инструмента узете су само варијабле које се односе на врсту дислексије, док је степен дислексије измерен према формули 10-20-40 (блага дислексија – када се погрешно прочита 10% речи; средња дислексија – када се погрешно прочита 20% речи; тешка дислексија – када се погрешно прочита 40% речи).

Обрада података

Добијени резултати су статистички обрађени применом непараметријског теста, једнофакторског теста ANOVA. Једнофакторска ANOVA је коришћен за испитивање добијених резултата истраживања због чињенице да смо током статистичке обраде података морали да поредимо разлику између аритметичких

Табела 1. Резултати статистичког тестирања експерименталне и контролне групе
Table 1. Statistical testing results of experimental and control group

Варијабла Variable	Испитивање Testing	SS	df	MS	F	p
Тешкоће у повезивању графема с фонемом Difficult connecting graphemes to phonemes	Међу групама Between groups	0.007	1	0.007	1.055	0.306
	Унутар група Within groups	0.986	148	0.007		
	Укупно Total	0.993	149			
Тешкоће у повезивању гласова и слогова у речи Difficult matching sounds and syllables in words	Међу групама Between groups	0.063	1	0.063	3.256	0.073
	Унутар група Within groups	2.877	148	0.019	2.877	0.148
	Укупно Total	2.940	149		2.940	0.149
Замене графички сличних слова Replacement of graphics similar letters	Међу групама Between groups	22.052	1	22.052	250.265	0.000
	Унутар група Within groups	13.041	148	0.088		
	Укупно Total	35.093	149			
Замена фонетски сличних слова Replacement phonetically similar letters	Међу групама Between groups	0.028	1	0.028	2.140	0.146
	Унутар група Within groups	1.945	148	0.013		
	Укупно Total	1.973	149			

Замене слогова Substitutions of syllables	Међу групама Between groups	0.253	1	0.253	6.804	0.010
	Унутар група Within groups	5.507	148	0.037		
	Укупно Total	5.760	149			
Замене речи – погађање Substitutions of words – guessing	Међу групама Between groups	0.176	1	0.176	5.586	0.019
	Унутар група Within groups	4.658	148	0.031		4.658
	Укупно Total	4.833	149			4.833
Структурне погрешке – премештање или уметање Structural errors – displacement or interposition	Међу групама Between groups	0.113	1	0.113	4.404	0.038
	Унутар група Within groups	3.781	148	0.026		
	Укупно Total	3.893	149			
Додавање слова и слогова Addition of letters and syllables	Међу групама Between groups	0.703	1	0.703	12.059	0.001
	Унутар група Within groups	8.630	148	0.058		
	Укупно Total	9.333	149			
Понављање делова речи Repeating parts of word	Међу групама Between groups	0.570	1	0.570	10.684	0.001
	Унутар група Within groups	7.890	148	0.053		
	Укупно Total	8.460	149			
Тешкоће у праћењу словног или бројчаног низа Difficulty in following letter or numerical sequences	Међу групама Between groups	0.005	1	0.005	0.154	0.696
	Унутар група Within groups	4.828	148	0.033		
	Укупно Total	4.833	149			
Тешкоће у следу смера читања Difficulty in following direction of reading	Међу групама Between groups	0.028	1	0.028	2.140	0.146
	Унутар група Within groups	1.945	148	0.013		
	Укупно Total	1.973	149			
Читање једне речи на неколико погрешних начина Reading one word in several wrong ways	Међу групама Between groups	0.703	1	0.703	12.059	0.001
	Унутар група Within groups	8.630	148	0.058		
	Укупно Total	9.333	149			
Изоостављање речи и целих редова Omission of words and hole lines	Међу групама Between groups	0.851	1	0.851	13.479	0.000
	Унутар група Within groups	9.342	148	0.063		
	Укупно Total	10.193	149			
Враћање на већ прочитани ред Returning to the already read line	Међу групама Between groups	1.013	1	1.013	14.946	0.000
	Унутар група Within groups	10.027	148	0.068		
	Укупно Total	11.040	149			
Степен дислексије Degree of dyslexia	Међу групама Between groups	54.360	2	27.180	175.904	0.000
	Унутар група Within groups	22.714	147	0.155		
	Укупно Total	77.073	149			

SS – збир квадрата; df – степен слободe; MS – значење квадрата; p – статистичка значајност
SS – sum of squares; df – degree of freedom; MS – mean square; p – statistical significance

средина груписаних резултата. Приликом тестирања коришћен је статистички пакет SPSS, верзија 10.0.

РЕЗУЛТАТИ

Резултати истраживања, који су детаљно приказани у табели 1, показали су да је интегрално лечење деце са дислексијом било значајно успешније од изолованог логопедског третмана за десет испитиваних варијабли: замене графички сличних слова, замене слогова, замене речи – погађање, структурне погрешке – премештање или уметање, додавање слова и слогова, понављање делова речи, читање једне речи на неколико погрешних начина, изостављање речи и целих редова, враћање на већ прочитани ред и степен дислексије. Међутим, овај третман у односу на изоловани логопедски није био успешнији за следеће варијабле: тешкоће у повезивању графема с фонемом, тешкоће у повезивању гласова и слогова у речи, замене фонетски сличних слова, тешкоће у праћењу словног или бројчаног низа, тешкоће у следу смера читања.

ДИСКУСИЈА

Преглед доступне литературе указује на бројна истраживања о начинима за смањивање потешкоћа читања и писања, а најопсежнија су вршена пре петнаест година на Новом Зеланду и пре десет година у Сједињеним Америчким Државама. Један од главних закључака опсежних истраживања дислексије јесте да деца код које се касније дијагностикује дислексија имају слабије развијену фонолошку свесност у узрасту од пет година, а ове фонолошке потешкоће имају тенденцију да остану укоренење ако се не предузме одређено учење. Дајући значај фонолошкој свесности у савлађивању читања, једна од главних нада истраживача дислексије била је да би се фонолошка подршка могла показати довољном да се превазиђу потешкоће при читању.

Ипак, студије о примени фонолошке интервенције показују да је примена само ове интервенције недовољна за потпуно превазилажење потешкоћа читања, као и да је дислексија тзв. двоструки недостатак [12, 13]. Временом су се формирале теорије о дислексији међу којима и магноцелуларна теорија, која објашњава да магноцелуларна функција није ограничена само на визуелне путеве, већ укључује и аудитивне и тактилне модалитете [14]. Овај закључак је веома близак нашем становишту да дислексија има мултиваријантну етиопатогенезу.

Резултати нашег истраживања за варијабле „замена и уметање слогова“, као и „додавање слогова“ веома су слични резултатима истраживања Марфија (Murphy) и Сочета (Schochat) [15], који су током лечења деце са дислексијом примењивали невербалне аудитивне вежбе. Њихови резултати показују да су се код испитаника експерименталне групе значајно побољшале не само невербалне аудитивне способности, већ и фоно-

лошки задаци свесности слога (синтеза, сегментација, манипулација и транспозиција слога). Успешна примена мултисензорног вежбања коришћењем визуелних и аудитивних знакова забележена је и у студији Каста (Kast) и сарадника [16]. С обзиром на то да је један сегмент лечења који смо примењивали подразумевао вежбе за сензорне функције, закључује се да је сасвим оправдано за ову групу варијабли у свакодневном терапеутском раду примењивати интегрални приступ који обухвата и сензорну стимулацију.

Честе грешке особа са дислексијом приликом читања јесу читање једне речи на неколико погрешних начина, изостављање речи и целих редова и враћање на већ прочитани ред. Мартели (Martelli) и сарадници [17] наводе да су при читању појединачне речи најчешће грешке замена или изостављање слова. Они указују на то да изостављање слова корелира са тежином поремећаја визуопросторних механизма. О значају перцептивне организације за читање указује и рад Стотерса (Stotthers) и Клајна (Klein) [18]. Резултати студије Тресолдија (Tressoldi) и сарадника [19], који су примењивали Бакеров (Bakker) „Баланс модел“ и третман заснован на аутоматизацији препознавања слога, показују побољшање у течном читању (флуентности) и тачности читања. Применом интегралног лечења деце са дислексијом постигли смо побољшање читања код испитаника експерименталне групе, посебно на варијаблама читање једне речи на неколико погрешних начина, замена речи, изостављање речи и целих редова, враћање на већ прочитани ред и понављање делова речи, а с обзиром на претходно наведене резултате истраживања, можемо указати на посебан значај компоненте третмана за побољшање гностичких функција, као и вежбе баланса. Група варијабли (тешкоће у повезивању графема с фонемом, тешкоће у повезивању гласова и слогова у речи, замене фонетски сличних слова, тешкоће у праћењу словног или бројчаног низа, тешкоће у следу смера читања) за које нисмо могли да утврдимо статистичку значајност припада домену изолованог логопедског рада, што управо има применљиву вредност у свакодневној пракси, јер се на тај начин штеди временски и кадровски потенцијал у процесу рехабилитације.

ЗАКЉУЧАК

Преглед досадашњих истраживања показује да је, због различитог схватања природе дислексије, приступ лечењу деце с овим проблемом хетероген и парцијалан. Имајући у виду комплексност дислексије у погледу природе и степена испољености, јасно се намеће неопходност мултидисциплинарног приступа у лечењу у оквиру којег би интегрални систем рехабилитације имао значајно место.

Резултати овог истраживања показују да је интегрално лечење које покрива већи број етиопатогенетских фактора било успешније за десет од петнаест испитиваних варијабли у односу на изоловани логопедски третман. Због тога постоји оправдана потреба за

увођењем интегралног облика третмана у свакодневни терапеутски рад, уз посебан осврт на значај моторне и сензорне стимулације, као незаобилазних делова оваквог облика лечења.

С обзиром на то да резултати истраживања говоре у прилог интегралном лечењу деце са дислексијом, тај

податак је од пресудне важности за педијатре, који би требало да своје пацијенте са дислексијом упућују у установе које имају мултидисциплинарни тим састављен од лекара, психолога и дефектолога, а не само логопеду, као што се најчешће дешава у свакодневној клиничкој пракси.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stošljević M. Uvod u defektologiju. Beograd: Defektološki fakultet, Univerziteta u Beogradu; 2009.
2. Brookes RL, Tinkler S, Nicolson RI, Fawcett AJ. Striking the right balance: motor difficulties in children and adults with dyslexia. *Dyslexia*. 2010; 16(4):358-73.
3. Sergiakiouli E, Thapar A. Fitting the pieces together: current research on the genetic basis of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010; 6:551-60.
4. Fagerheim T, Raeymaekers P, Tønnessen FE, Pedersen M, Tranebjærg L, Lubs HA. A new gene (DYX3) for dyslexia is located on chromosome 2. *J Med Genetics*. 1999; 36:664-9.
5. Vuković M, Očić G, Zidverc-Trajković J, Kovačević M. Aphasia arising from left thalamic haemorrhage. *Srp. Arh Celo Lek*. 1994; 122(3-4):107-9.
6. Catts HW, Adlof SM, Hogan TP, Weismer SE. Are specific language impairment and dyslexia distinct disorders? *J Speech Lang Hear Res*. 2005; 48(6):1378-96.
7. Wittrock MC. Learning and Instruction. Clearwater, FL, USA: McCutchan Pub Corp; 1977.
8. Breteler MH, Arns M, Peters S, Giepman I, Verhoeven L. Improvements in spelling after QEEG-based neurofeedback in dyslexia: a randomized controlled treatment study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2010; 35(1):5-11.
9. Ronald D. The Gift of Dyslexia. New York, USA: The Berkley Publishing Group; 1994.
10. Stošljević M. Otvoreni sistem stimulacije humanog razvoja – savremeni tretman dece sa posebnim potrebama. Zbornik radova Međunarodnog kongresa Savremeni tretman dece sa posebnim potrebama, Beograd, 2009. p.5-24.
11. Stošljević L, Stošljević N. Brzi screening dece sa disleksijom i disgrafijom, III. Savetovanje defektologa SFRJ sa međunarodnim učešćem. Zbornik radova. Hvar, 1969; p.213-221.
12. Torgesen JR. Theory and practice of intervention. In: Fawcett AJ, editor. *Dyslexia: Theory and Good Practice*. London: Whurr; 2001.
13. Wolf M, Bowers PG. The double-deficit hypothesis for the developmental dyslexias. *J Educ Psychol*. 1999; 91:415-38.
14. Ramus F, Rosen S, Dakin SC. Theories of developmental dyslexia: insights from a multiple case study of dyslexic adults. *Brain*. 2003; 126(4):841-65.
15. Murphy CF, Schochat E. Effect of nonlinguistic auditory training on phonological and reading skills. *Folia Phoniatr Logop*. 2010; 63(3):147-53.
16. Kast M, Meyer M, Vögeli C, Gross M, Jäncke L. Computer-based multisensory learning in children with developmental dyslexia. *Restor Neurol Neurosci*. 2007; 25(3-4):355-69.
17. Martelli M, Arduino LS, Daini R. Two different mechanisms for omission and substitution errors in neglect dyslexia. *Neurocase*. 2010; 1:1-11.
18. Stothers M, Klein PD. Perceptual organization, phonological awareness, and reading comprehension in adults with and without learning disabilities. *Ann Dyslexia*. 2010; 60(2):209-37.
19. Tressoldi PE, Vio C, Iozzino R. Efficacy of an intervention to improve fluency in children with developmental dyslexia in a regular orthography. *J Learn Disabil*. 2007; 40(3):203-9.

Integral Treatment of Children with Dyslexia – 40 Years Experience

Miodrag Stošljević, Gordana Odović, Milosav Adamović

Faculty for Special Education and Rehabilitation, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Dyslexia represents a significant pediatric problem requiring prompt and appropriate treatment.

Objective The aim of this study was to examine the significance of integral rehabilitation approach in treating dyslexia of children.

Methods Objectives of the study were accomplished on a sample of 300 children, aged 11-15 years, with etiologically variable dyslexia.

Results The results gained from the integral treatment of children with dyslexia were more successful than those obtained from isolated logaoedic treatment, when compared in 10-15

examined variables; replacement of graphically similar letters ($p=0.000$), replacement of syllables ($p=0.010$), replacement of words – guessing ($p=0.019$), structural errors – displacement or insertion ($p=0.038$), adding letters and syllables ($p=0.001$), repeating of word parts ($p=0.001$), reading of a word in several wrong ways ($p=0.001$), omission of words and whole lines ($p=0.000$), returning to already read line ($p=0.000$), level of dyslexia ($p=0.000$).

Conclusion Dyslexia requires a multidisciplinary therapeutic approach in which integral rehabilitation treatment has an exceptionally large significance.

Keywords: dyslexia; rehabilitation; integral treatment

Ортодонтска терапија асиметрије лица узроковане раним преломом кондила код пацијента у расту

Константинос Пападопулос¹, Татјана Танић², Владимир Митић²

¹Специјалистичка ортодонтска ординација, Катерини, Грчка;

²Клиника за стоматологију, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Бројни су узроци настанка асиметрија лица. Асиметрије лица могу се поделити у три главне категорије: конгениталне, развојне и стечене као резултат обољења или повреде. Најчешћи узрок стечених асиметрија лица је прелом кондила. Један од начина лечења је функционална ортодонтска терапија.

Приказ болесника Код девојчице узраста од 10,4 године основни проблем био је прогресивна асиметрија лица. Анамнестички је установљена траума фацијалног предела у узрасту од две године. Лечење се састојало од примене функционалног апарата (модификовани активатор) и фиксних апарата у горњој и доњој вилици.

Закључак Благовремено дијагностикован прелом кондила, који доводи до асиметрије лица, може се успешно кориговати ортодонтском терапијом.

Кључне речи: асиметрија лица; прелом кондила; ортодонтска терапија

УВОД

Антрополошка истраживања су указала на врло учесталу појаву асиметрије лица или тзв. непатолошке – нормалне асиметрије, које се дефинишу као разлика у величини леве и десне стране лица [1]. Највећи број студија доказао је да је десна страна лица ширија него лева и да постоје мање или више упадљиве разлике између леве и десне стране [2, 3, 4]. Узроци асиметрија лица (патолошких) могу бити различити: обољења, синдроми, расцепи, артритис. За узрок настанка асиметрије лица окривљује се и прелом у пределу кондила мандибуле, што је најчешћа последица повреде у краниофацијалној регији [5, 6]. Учесталост прелома кондиларног дела у односу на друге делове мандибуле је 17,5–52% [5, 7-10].

Најчешћи узроци настанка прелома кондила код одраслих особа су повреде задобијене у саобраћајним несрећама, повреде на радном месту (професионалне трауме), падови, повреде током спортских активности, али и насиља. Код деце преломи кондила најчешће настају због несрећа током вожње бицикла, падом низ степенице или за време спортских активности [5, 6, 10].

Енџел (Engel) и Броди (Brodie) [11] су закључили да преломи у пределу кондила имају за последицу дефицитан раст на повређеној страни и типичну дисторзију облика мандибуле. Прелом кондила не угрожава увек раст мандибуле. Прописно саниран прелом углавном не оставља последице на раст. Међутим, много пута се дешава да

овакав проблем остаје недијагностикован, тако да, услед изостанка санације, може настати тежак деформитет лица [12].

Експериментална истраживања Лија (Li) и сарадника [13] урађена на пацовима соја Wistar, са циљем да се детаљно испита механизам процеса хијалинизације код прелома кондила, показала су да је критичан фактор за повољан исход способност ремоделације и повољан потенцијал раста кондила.

Постоје два типа прелома кондила: интракапсуларни и екстракапсуларни. Уобичајено је да се користи подела према анатомском месту настанка прелома: на глави кондила (интракапсуларни), врату кондила (екстракапсуларни) и у субкондиларној регији [5, 6]. Фактори који одређују да ли ће преломљени део кондила остати на истом месту или ће се делимично или тотално померити јесу: правац силе удараца, активност латералног птеригоидног мишића, позиција доње вилице током повреде, као и степен повреде читаве доње вилице [14].

Врат кондила је најосетљивији део мандибуле код одраслих, али и код деце.

Неочекиван и нагли ударац у пределу браде може довести до прелома кондила на једној или на обе стране, што ће за последицу имати ослабљен раст једне или обе стране мандибуле и посредан утицај на развој других дентоскелетних структура, ако се повреда не дијагностикује и не санира благовремено. Код неке деце с преломом кондила јавља се благ бол, али је могуће и да прође без симптома, тако да родитељи не обрате пажњу [12].

Correspondence to:

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

Деца имају велики потенцијал остеогенезе, који омогућава брзо окоштавање прелома за три-четири недеље. У ретким случајевима јавља се само фиброзно окоштавање. Овај фактор доприноси већем потенцијалу ремоделације код непотпуног прелома [6, 15].

Постоје два разлога која могу довести до смањеног раста: губитак стимулуса за нормални раст и секундарно, због механичке ретракције створеног ожиљка.

Обично после прелома кондила спољашњи птеригоидни мишић вуче кондиларни сегмент ван зглобне јаме. Ако се функција нормално наставља и оклузија остаје нормална, долази до ремоделације и регенерације артикуларне површине, а позиција мандибуле остаје непромењена. Рамус ће бити краћи на преломљеној страни. Такво стање ће настати у око 75% случајева, док код осталих 25% може доћи до компензаторног раста [16].

Друга могућност је настанак функционалне мандибуларне анкилозе. Она настаје због ожиљног ткива који се ствара у кондиларној регији после прелома и може утицати директно на раст мандибуле. Пропулзија (покрет мандибуле ка напред) је ограничен. Такав тип анкилозе се јавља када је преломљени део кондила делимично померен [17]. Ако после прелома настане делимична регенерација кондиларног наставка, онда ће основно обележје клиничке слике бити уочљива разлика између централне оклузије и централне релације (физиолошког мировања). Поједини аутори су установили да се код неких особа јавља компензаторни одговор који доводи до повећаног раста кондила угрожене стране, са диспозицијом средине доње усне и браде ка супротној страни [16]. Механизам настанка компензаторног раста још није јасан, али постоји могућност да се таква појава деси и у другим костима скелета [17].

Предиспонирајући фактори за настанак анкилозе су интраартикуларна крварења и хематом због интензивне васкуларизације, нарочито код млађе деце [18].

Анкилоза може бити интракапсуларна и екстракапсуларна. Као секундарне деформације јављају се помереност браде ка повређеној страни и асиметрија лица [19-22]. Последице рестриктивног раста су кратак рамус мандибуле и инклинација оклузалне равни, што утиче и на раст максиле [23, 24].

Методе које се користе за санацију прелома кондила зависе од узраста пацијента, компликација насталих услед прелома других делова мандибуле, од тога да ли је прелом унилатералан или билатералан, да ли је дошло до делимичног или потпуног померања сегмената и у којем правцу, као и од типа прелома. Лечење може бити конзервативно, уз примену аналгетика и меку исхрану, имобилизација с интермаксиларном фиксацијом, или ортодонтска терапија функционалним апаратима [25]. У најтежим случајевима, нарочито код одраслих, индикован је хируршки захват с репозицијом и фиксацијом фрагмената [5, 7, 14]. Код деце највећи број аутора препоручује терапију помоћу функционалних апарата, чији дизајн зависи од циљева лечења [5, 6, 26, 27].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Девојчица узраста од 10,4 године јавила се на лечење због асиметрије лица, која се, према речима њене мајке, погоршавала из године у годину. Из анамнезе се сазнало да је доживела повреду лица у пределу виличног зглоба када је имала две године. Анализом лица *en face* установљена је асиметрија лица са девијацијом доње вилице ка левој страни (Слика 1a). Предња висина лица је била нормална. Анализом лица из профила уочљиво је напред искошено лице (Слика 1b). Осмех је био асиметричан (Слика 1c), а усне су биле пуне и компетентне (Слика 1a).

Интраорална испитивања показала су да је пацијенткиња са касном мешовитом дентицијом (Слика 2).

Оклузални налаз (Слика 3) показује са десне стране оклузију у класи I са тенденцијом ка класи III, а с леве стране 1/2 класе II. Постојали су одступање средине доњих секутића за 3,5 mm ка левој страни и растресита протрузија горњих секутића.

Функционално испитивање је показало да постоји смањена покретљивост левог кондила. Постојала је девијација доње вилице ка левој страни током отварања уста, ограничена и отежана латерална кретања ка десној страни, као и појава бола у пределу левог темпоромандибуларног зглоба током отварања уста и латералних кретања.

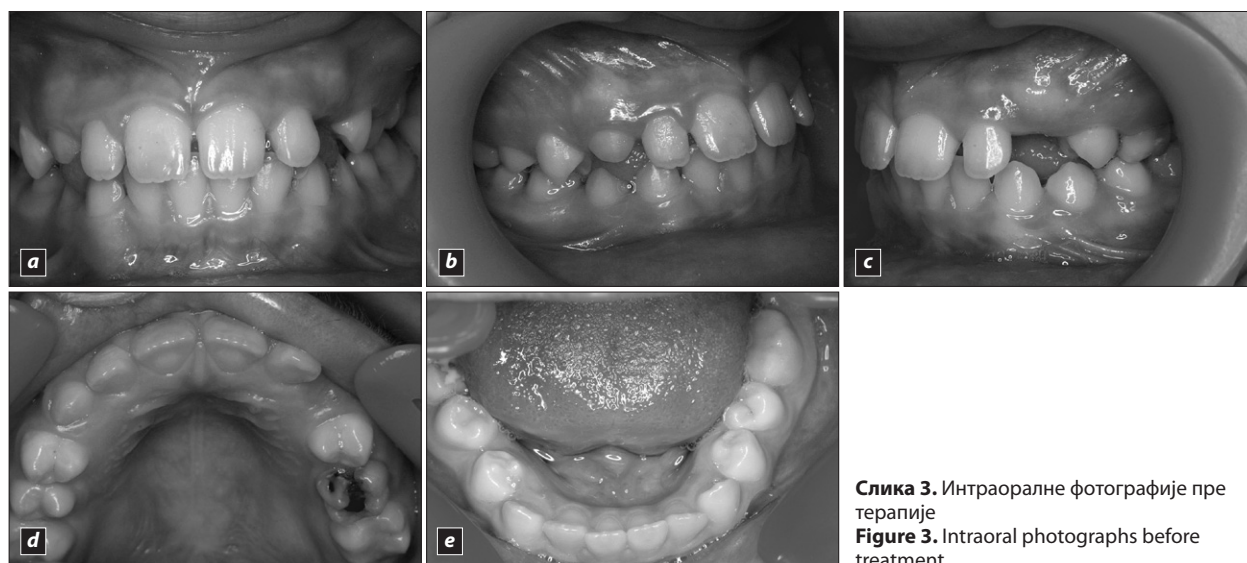
Остале одлике оклузије указивале су на то да је постојала симетричност горњег и доњег зубног низа; инцизални степен је био 3,5 mm, а дубина загрижаја 3 mm. Није било укрштеног загрижаја; девијација средине доњег зубног низа била је 3,5 mm ка левој страни, а уочена је и дијастема између горњих секутића.



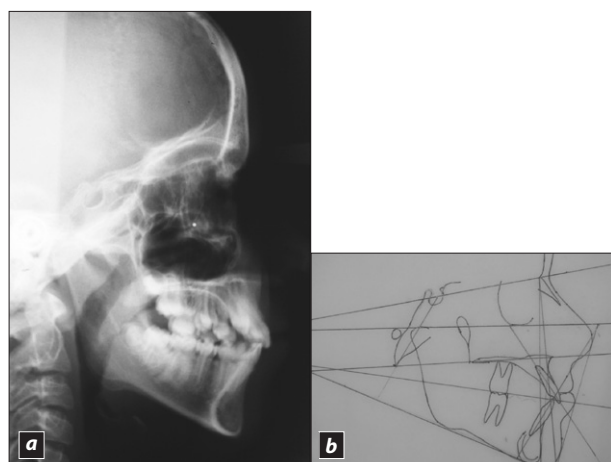
Слика 1a,b,c. Изглед лица пацијента на почетку терапије
Figure 1a,b,c. Patient's facial appearance before treatment



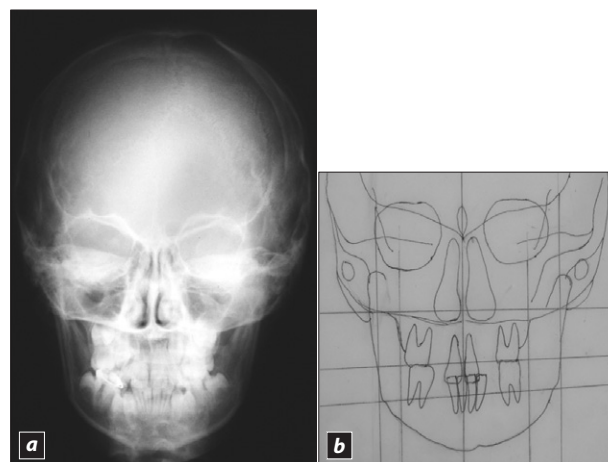
Слика 2. Ортопантомографски снимак на почетку терапије
Figure 2. Orthopantomographic rentgenogram before treatment



Слика 3. Интраоралне фотографије пре терапије
Figure 3. Intraoral photographs before treatment



Слика 4. а) Кефалометријски снимак; б) цртеж кефалометријског снимка пре терапије
Figure 4. a) Cephalometric rentgenogram; b) tracing before therapy



Слика 5. а) Постеро-антериорни снимак; б) цртеж постеро-антериорног снимка пре терапије
Figure 5. a) Postero-anterior rentgenogram; b) tracing before therapy

Анализа профилног телерендген-кефалометријског снимка приказана је на слици 4а-б и у табели 1.

Анализом постеро-антериорног снимка утврђени су смањен раст леве стране доње вилице, са благом инклинацијом оклузалне равни, и девијација средине доње вилице ка левој страни (Слика 5).

Лечење

На основу претходних налаза постављени су и терапијски циљеви: корекција асиметрије лица, функционално побољшање покрета левог темпоромандибуларног зглоба, нивелација зубних низова, корекција сагиталних односа до I класе, као и корекција средине зубних низова.

Првом фазом обухваћена је модификација раста са диференцијалним растом левог кондила помоћу модификованог активатора (Слике 6 и 7). Средина зубних низова била је конструкционим загријајем померена

за 3 mm ка десној страни, чиме је наступила и корекција оклузалног односа. Пацијенткињи је препоручено да носи апарат 14-16 сати дневно. Провера функционалног стања и резултата терапије модификацијом раста извршена је после осам месеци.

У другој фази лечење је настављено фиксним апаратима у горњој и доњој вилици уз ношење активатора током ноћи наредна четири месеца.

Током треће фазе лечења прекинуто је ношење активатора и настављена терапија нивелацијом горњег и доњег зубног низа, уз њихову корекцију, као и кратко ношење интермаксиларне вуче – механике II класе, само с леве стране (Слика 8).

Четврта фаза обухватила је ретенцију резултата терапије. Примењени су фиксни ритејнер у доњој и провидни (пластични) ритејнер у горњој вилици (Слика 9).

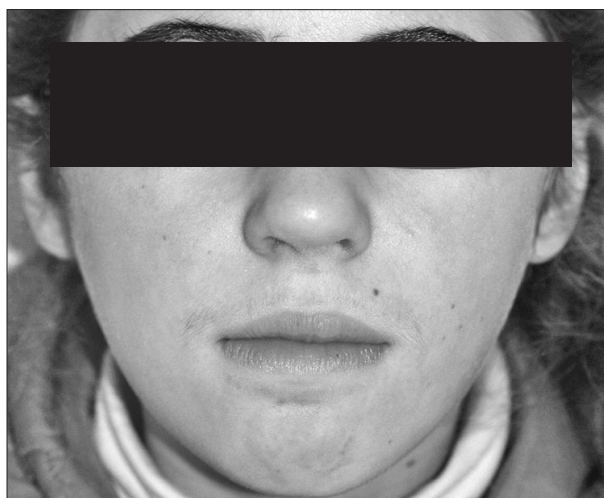
Главни терапијски циљ поменутог плана лечења био је корекција асиметрије лица током периода пубертетског раста ношењем апарата 14-16 сати дневно током осам месеци. После тог периода резултат је био

Табела 1. Резултати анализе профилног телерендген-цефалометријског снимка
Table 1. Results of cephalometric analysis

Мерења Measurements		Просечна вредност Average value	Min.	Max.	Почетни третман Initial treatment	Завршни третман Final treatment
Сагитални скелетни односи Sagittal skeletal relationships	<i>NSBa</i> (°)	131	-	-	130	130
	<i>FH – SN</i> (°)	6	4	8	8	8
	<i>FH – NA</i> (°)	88	-	-	95	94
	<i>FH – Npog</i> (°)	87.8	82	95	90	91
	<i>SNA</i> (°)	80	76.2	83.8	84	84
	<i>SNB</i> (°)	78	75	81	80	81
	<i>ANB</i> (°)	2.8	0.5	5.1	4	3
Вертикални скелетни односи Vertical skeletal relationships	<i>FH – MP</i> (°)	23	17	28	23	23
	<i>SN – MP</i> (°)	32	30	34	32	31
	<i>SN – PP</i> (°)	8.5	7	10	7.5	7
	<i>NSGn</i> (°)	68	63	72	69	68
	<i>Y – AXIS</i> (°)	59.4	53	66.2	60	59
	Горња висина лица (%) Upper facial height (%)	44	44	45	45.5	45
	Доња висина лица (%) Lower facial height (%)	56	55	56	54.5	55
Дентални односи Dental relationships	<i>AB – FOP</i> (°)	90.1	80.75	96	90.5	93
	<i>FOP – PP</i> (°)	11.3	9.6	13.8	11	10
	<i>U1 – FH</i> (°)	110	105	115	122.5	114
	<i>U1 – PP</i> (°)	110.2	105	115	120	111
	<i>U1 – APog</i> (°)	22	19	25	38	26
	<i>Dist1 – APog</i> (mm)	2.7	-1	5	8	5
	<i>L1 – FH</i> (°)	65	60	70	57	59
	<i>L1 – MP</i> (°)	91.4	-8.5	7	98	99
	<i>L1 – FOP</i> (°)	72.3	68.6	76.7	66	65
	<i>L1 – APog</i> (°)	23	20	26	28	30
	<i>Dist L1 – APog</i> (mm)	0	-2	3	4	3
	<i>U1 – L1</i> (°)	135.4	139	150	115	124
Мекоткивни односи Soft tissue relationships	<i>Dist UL – EP</i> (mm)	-2	-3	-1	-3	-3
	<i>Dist LL – EP</i> (mm)	-1	-2	0	0	1



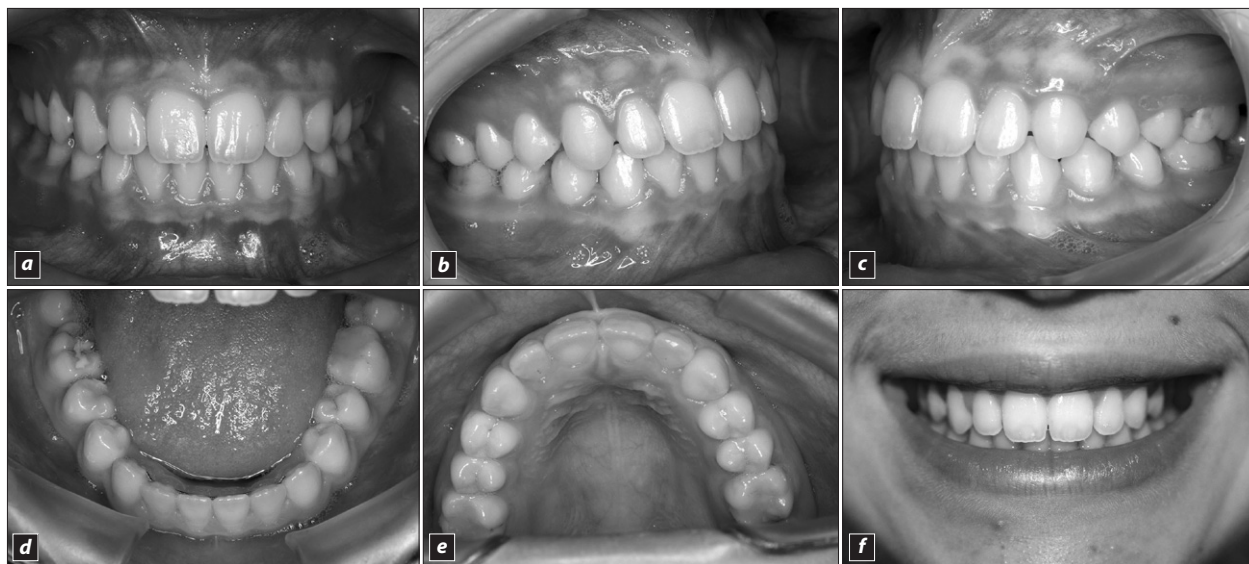
Слика 6. Изглед активатора у устима пацијента
Figure 6. Activator placed in the patient's mouth



Слика 7. Изглед лица пацијента с активатором
Figure 7. The patient's facial appearance with activator



Слика 8. Трећа фаза терапије с постављеним фиксним апаратима у горњој и доњој вилици
Figure 8. Third phase of therapy with fixed appliances in the upper and lower jaw



Слика 9. Изглед зубних низова после терапије (a-e) и осмех пацијента (f)
Figure 9. Dental arches after therapy (a-e) and patient's smile appearance (f)



Слика 10. Изглед лица пацијента после лечења (a-e)
Figure 10. Patient's facial appearance after treatment (a-e)

задовољавајући, што је омогућило прелазак у другу фазу терапије фиксним апаратима. Међутим, пошто је пацијенткиња била у интензивном периоду раста, одлучено је да се настави са ношењем активатора преко ноћи уз примену фиксних апарата. Активна ортодонтска терапија трајала је 25 месеци. Клиничко испитивање по завршетку лечења показало је задовољавајућу симетрију лица (Слика 10). Функционалним испитивањем установљено је отварање уста без тешкоћа и болова и без крепитација.

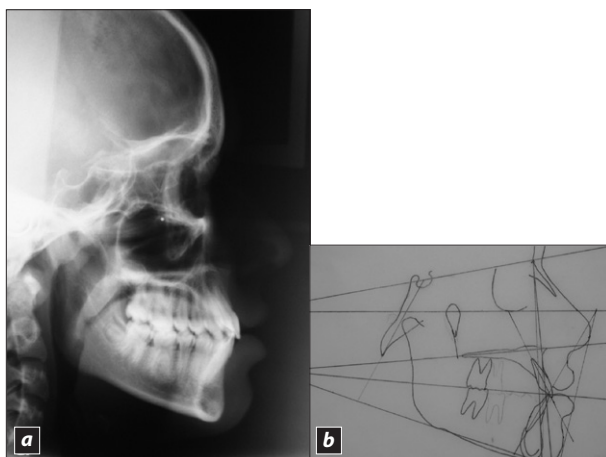
Интраорално испитивање после терапије показало је добру нивелацију зубних низова, поклапање среди-

не горњег и доњег зубног низа, нормалан положај зуба, инцизални степеник и дубину загрижаја и сагитални оклузални однос I класе.

Резултат анализе профилног телерендгенског снимка по завршетку лечења (Слика 11; Табела 1) указао је на корекцију међувиличних скелетних односа, интеринцизалног угла, као и инклинације горњих секутића.

Резултат анализе постеро-антериорног снимка указао је на корекцију асиметрије лица и побољшање симетрије доње вилице (Слика 12).

Да би се избегао рецидив због наставка процеса раста, одлучено је да пацијенткиња преко ноћи носи и



Слика 11. а) Кефалометријски снимак; б) цртеж кефалометријског снимка после терапије

Figure 11. a) Cephalometric rentgenogram; b) tracing after therapy

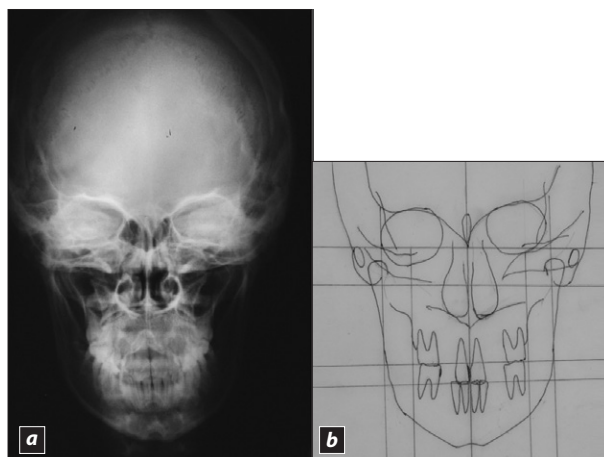
позиционер. Годину дана од почетка ретенционог периода одржали су се добра нивелација зубних низова и добар положај зуба, а оклузални односи су остали у I класи код молара и очњака, као и слагање средине горњег и доњег зубног низа. Функција темпоромандибуларног зглоба је остала правилна, каква је и постигнута лечењем.

ДИСКУСИЈА

Терапија асиметрије лица узроковане раним преломом кондила примарно се заснива на успостављању нормалне функције темпоромандибуларног зглоба и оклузије. Код пацијената који расту индикована је функционална терапија модификацијом раста, да би се избегла хируршка корекција [15]. Међутим, неки тврде да такав исход није увек остварљив [28].

ЛИТЕРАТУРА

- White JC. A study of craniofacial asymmetry [Master's thesis]. Cleveland: Case Western Reserve University; 1982.
- Ferrario VF, Sforza C, Miani A, Tartaglia G. Craniofacial morphometry by photographic evaluations. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1993; 103:327-37.
- Haraguchi S, Iguchi Y, Takada K. Asymmetry of the face in orthodontic patients. *Angle Orthod.* 2008; 78:421-6.
- Good S, Edler R, Wertheim D, Greenhill D. A computerized photographic assessment of the relationship between skeletal discrepancy and mandibular outline asymmetry. *Eur J Orthod.* 2006; 28:97-102.
- Zachariades N, Mezitis M, Mourouzis C, Papadakis M, Spanou A. Fractures of the mandibular condyle: a review of 466 cases. Literature review, reflections on treatment and proposals. *J Craniomaxillofac Surg.* 2006; 34:421-32.
- Farronato G, Grillo ME, Giannini L, Farronato D, Maspero C. Long-term results of early condylar fracture correction: case report. *Dent Traumatol.* 2009; 25:e37-e42.
- Rutges JPHJ, Kruijzinga EHW, Rosenberg A, Koole R. Functional results after conservative treatment of fractures of the mandibular condyle. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 45:30-4.
- Atilgan S, Erol B, Yaman F, Yilmaz N, Ucan MC. Mandibular fractures: a comparative analysis between young and adult patients in the southeast region of Turkey. *J Appl Oral Sci.* 2010; 18:17-22.
- Cucurullo R, Giannuzzi I, Clivio A, Biagi R. Management of unilateral condylar fracture in a 9.6-year-old female. *Eur J Paediatr Dent.* 2009; 10:95-101.
- Bormann KH, Wild S, Gellrich NC, Kokemüller H, Stühmer C, Schmelzeisen R, et al. Five-year retrospective study of mandibular fractures in Freiburg, Germany: incidence, etiology, treatment, and complications. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67:1251-5.
- Engel MB, Brodie AG. Condylar growth and mandibular deformities. *Surgery.* 1947; 22:976-92.
- Proffit WR. Contemporary Orthodontics. 4th ed. St Louis: Mosby; 2007.
- Li Z, Zhang W, Li ZB, Li JR. Mechanism in favorable prognosis of pediatric condylar fractures managed by closed procedures: an experimental study in growing rats. *Dent Traumatol.* 2010; 26(3):228-35.
- Montazem AH, Anastasov G. Management of condylar fractures. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2009; 17:55-69.
- Kalia V, Singh AP. Greenstick fracture of the mandible: case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2008; 26:32-5.
- Lund K. Mandibular growth and remodelling processes after mandibular fractures. *Acta Odontol Scand.* 1974; 32:3-117.
- Proffit WR, White RP, Sarver DM. Contemporary Treatment of Dentofacial Deformity. St Louis: Mosby, 2003.
- Blackwood HJ. Vascularisation of the condylar cartilage of the human mandible. *J Anat.* 1965; 99:661-3.



Слика 12. а) Постеро-антериорни снимак после терапије; б) цртеж постеро-антериорног снимка после терапије

Figure 12. a) Postero-anterior rentgenogram after therapy; b) tracing after therapy

Дизајн функционалног апарата је прилагођен специфичним циљевима лечења [17].

За ову пацијенткињу одабран је модификовани активатор с корекцијом од 3 mm ка десно, да би изазвао промене у правцу кондиларног раста. Стимулација раста активатором нема за циљ да изазове само морфолошке промене, већ примарно промене у преусмеравању активности мишића, које су потребне за одржавање терапијских резултата [29].

Прелом услед повреде у пределу кондила мандибуле, који је један од најосетљивијих делова доње вилице, током детињства може бити етиолошки фактор настанка асиметрије лица. Ако је правовремено дијагностикована, помоћу ортодонтске терапије може се кориговати са задовољавајућим резултатима у погледу естетског изгледа лица и успостављањем нормалне функције доње вилице, као и нормализацијом оклузије.

19. Landes CA, Lipphardt R. Prospective evaluation of a pragmatic treatment rationale: open reduction and internal fixation of displaced and dislocated condyle and condylar head fractures and closed reduction of non-displaced, non-dislocated fractures. Part I: condyle and subcondylar fractures. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 34:859-70.
20. Asprino L, Consani S, De Moraes M. A comparative biomechanical evaluation of mandibular condyle fracture plating techniques. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 64:452-6.
21. Ellis III E, Throckmorton GS. Facial symmetry after closed and open treatment of fractures of the mandibular condylar process. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000; 58:719-28.
22. Hackett JF, Sleeman DJ. Vertical-split fracture of mandibular condyle and its sequelae. *Br Dent J.* 2001; 191(10):557-8.
23. Berger SS, Stewart RE. Mandibular hypoplasia secondary to perinatal trauma report of case. *J Oral Surg.* 1977; 35(7):578-82.
24. Valiati R, Ibrahim D, Ambreu ME, Heitz C, Oliveira RB, Pangoncelli RM, et al. The treatment of condylar fractures: to open or not to open? A critical review of this controversy. *Int J Med Sci.* 2008; 5:313-8.
25. Strobl H, Emshoff R, Rothler G. Conservative treatment of unilateral condylar fractures in children: a long-term clinical and radiological follow-up of 55 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1999; 28:95-8.
26. Tuna EB, Dündar A, Cankaya AB, Gençay K. Conservative approach to unilateral condylar fracture in a growing patient: a 2.5-year follow-up. *Open Dent J.* 2012; 6:1-4.
27. Medina AC. Functional appliance treatment for bilateral condylar fracture in a pediatric patient. *Pediatr Dent.* 2009; 31:432-7.
28. Waite PD, Urban SD. Management of facial asymmetry. In: Miloro M, Ghali GE, Larsen PE, Waite P, editors. *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery.* Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc; 2004. p.1205-19.
29. Melsen B, Bjerregaard J, Bundgaard M. The effect of treatment with functional appliance on a pathologic growth pattern of the condyle. *Am J Orthod.* 1986; 90:503-12.

Orthodontic Management of Facial Asymmetry Caused by Early Condilar Fracture in a Growing Patient

Konstantinos Papadopoulos¹, Tatjana Tanić², Vladimir Mitić²

¹Specialistic Orthodontic Practice, Katerini, Greece;

²Clinic of Stomatology, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction There are numerous possible causes of facial asymmetry. The facial asymmetry can be summarized and divided into three main categories: congenital, developmental, and acquired, resulting from disease or trauma. The most common cause of acquired facial asymmetry is condylar fracture. One of therapy concepts is the functional orthodontic treatment.

Case Outline The case presented is a 10.4 years old girl whose chief complaint was a progressive facial asymmetry. The patient's medical

history established a facial trauma at the age of 2 years. The treatment plan consisted of functional jaw orthopedic appliance therapy (modification of activator) and fixed appliances on the upper and lower jaw.

Conclusion Timely diagnosis of condylar fracture, which can lead to facial asymmetry, can be managed by comprehensive orthodontic treatment.

Keywords: Facial asymmetry; condylar fracture; orthodontic treatment

Примљен • Received: 16/02/2011

Прихваћен • Accepted: 21/05/2012

Перзистентни *mesocolon descendens* – приказ болесника

Зоран Требјешанин¹, Срђан Бабић¹, Горан Вучуревић¹, Петар Попов^{1,2}, Ненад Илијевски^{1,2}, Милена Благоотић^{2,3}

¹Клиника за васкуларну хирургију, Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње“, Београд, Србија;

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

³Институт за анатомију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод За разлику од десне, лева половина колона знатно ређе подлеже морфолошким варијацијама услед неправилности које могу да настану током ембрионалног развоја овог дела црева. Процес фиксације нисходног дела колона за задњи трбушни зид може да изостане, када нисходни колон (*colon descendens*) задржава слободну перитонеалну петелјку (*mesocolon descendens*) и добија одређени степен покретљивости.

Приказ болесника Приказан је болесник с перзистентним мезоколоном нисходног колона (*mesocolon descendens persistens*). Ова аномалија се одликује покретним мезоколоном нисходног колона, који се пружа од спленичне флексури или нешто испод ње до преласка нисходног колона у сигмоидни колон (*colon sigmoideum*). Перзистентни *mesocolon descendens* је код приказаног болесника обавијао танко црево у целини у шпагу (*recessus*), смешеном улево и споља од средње линије. Садржај овакве килне кесе изазвао је симптоме унутрашње киле која се манифестовала повременим грчевима у трбуху и одговарајућим рендгенографским знацима.

Закључак Сматрамо да болесника с овим аномалијама има много више него што је то описано у литератури.

Кључне речи: перзистентни *mesocolon descendens*; унутрашња хернија; садржај килне кесе

УВОД

Нисходни колон се диференцира из кранијалног дела завршног црева. На коначни положај нисходног колона након завршених сложених процеса ротације утиче и срастање његовог висцералног перитонеума и перитонеалне дупликатуре (*mesocolon descendens*) с паријеталним перитонеумом задњег трбушног зида крајем четвртог месеца интраутерусног живота [1, 2]. Овај процес фиксације нисходног колона и његовог мезоколона може да изостане у одређеним случајевима [1]. Тада нисходни колон задржава различит степен покретљивости висећи на перитонеалној петелјци, коју неки аутори означавају као перзистентни *mesocolon descendens* [3-6]. Када је перзистентни мезоколон нисходног колона праћен клиничким симптомима, говори се о аномалији која се најчешће клинички и рендгенски манифестује као унутрашња хернија [3].

У зависности од дужине и висине (ширине) перитонеалне петелјке, нисходни колон, слободан и покретан, виси на петелјци и лежи у средњој линији или незнатно улево од ње, а понекад чак десно од средње линије, парацекално. Некада је у том положају и фиксиран. Овакве неуобичајене локализације појединих делова дигестивне цеве често не прате никакви субјективни симптоми, тако да се оне могу случајно открити

приликом дијагностичких поступака или хируршких захвата у трбушној дупљи.

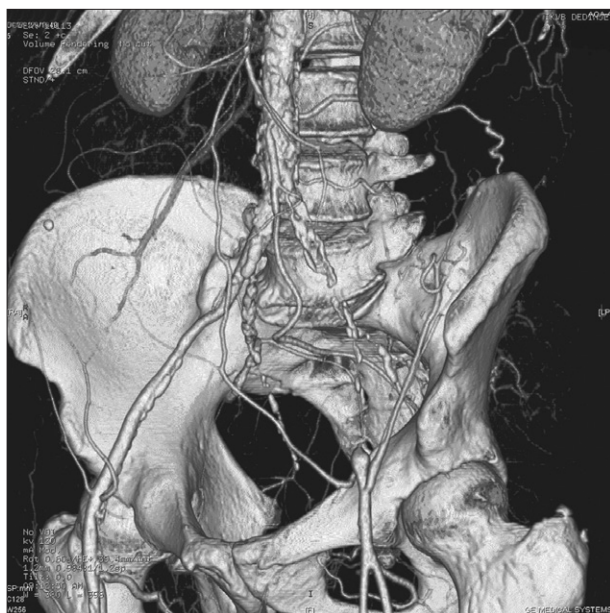
ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесник стар 61 годину примљен је на Клинику за васкуларну хирургију Института за кардиоваскуларне болести „Дедиње“ у Београду ради ангиографског испитивања. На пријему је навео да осећа болове и грчеве у ногама након 50 метара ходања, као и повремене грчеве у трбуху и опстипацију. Клиничким прегледом је утврђен изостанак артеријских пулзација у левој препони, док су у десној препони оне биле ослабљене, са чујним васкуларним шумом. Абдомен је био у равни грудног коша, мек, палпаторно неосетљив, са чујном перисталтиком. Болесник је четири године раније лечен због миокардитиса, а ултразвучни налаз срца је показао ниску ејекциону фракцију ($EF=20\%$).

Мултислајсним СТ прегледом (*GE Light Speed VCT 64*) потврђени су оклузија леве заједничке и леве спољашње бедрене артерије (*a. iliaca communis sin. et a. iliaca externa sin.*) и значајно сужење десне спољашње бедрене артерије (*a. iliaca externa dex.*) (Слика 1). Као узгредан налаз уочено је да су вијуге танког црева биле у целини смештене у паракочичном шпагу латерално и улево од нисходног и сигмоидног колона (Слика 2).

Correspondence to:

Srdan BABIĆ
Institut za kardiovaskularne
bolesti „Dedinje“
Heroja Milana Tepića 1
11000 Beograd
Srbija
sdrbabic@sezampro.rs



Слика 1. Тродимензионални мултислајсни CT снимак с приказом аортоилијачних стенооклузивних лезија

Figure 1. Three-dimensional Multi-Slice CT findings: aortoiliac stenocclusive lesion



Слика 2. Леви бочни приказ мултислајсног CT подмезоколичног спрата абдомена

Figure 2. Three-dimensional Multi-slice CT; The part of the bowel containing the peritoneal cavity; left lateral aspect



Слика 3. Интраоперациони налаз нисходног колона с перитонеалном петљом

Figure 3. Persistent descending mesocolon – intraoperative view



Слика 4. Интраоперациони приказ левог ретроколичног шпага

Figure 4. Left retrocolic recess; intraoperative view

Након ових налаза постављена је индикација за аортобифеморалну реконструкцију. Током експлорације трбушних органа нисходни колон (*colon descendens*) био је покретан на слободној перитонеалној петљи. Нисходни колон је са својом перитонеалном петљом био померен удесно према средњој линији, а сигмоидни колон је био дужи и нешто већег пречника од уобичајеног (Слика 3).

Вијуге танког црева нису биле на уобичајеном месту у трбушној дупљи, па се посумњало да су смештене у килној кеси. Горњи зид ове унутрашње херније чинила је сраслина између ненормалног мезоколона десценденса и листа паријеталног перитонеума задњег трбушног зида, док је доњу границу чинила горња ивица (*crista iliaca*) леве карличне кости (*os coxae sin.*). С предње стране налазио се перзистентни мезоколон десценденс, док су задњи зид чинили паријетални пе-

ритонеум левог количног жлеба и лева илијачна јама (*fossa iliaca sin.*). У простору ограниченом овим елементима налазило се танко црево у целини (јејунум и илеум). Смештено у левом параколичном шпагу, оно је било скврчено и чинило садржај унутрашње херније (Слика 4).

У нивоу средње трећине сигмоидног колона, с овим делом црева је срастао мезентеријум терминалног илеума и тако отежавао приступ ретроперитонеално постављеној аорти и другим крвним судовима. Наизменично тупом и оштром дисекцијом ослобођен је сигмоидни колон од прираслица, док су вијуге танког црева премештене у уобичајену позицију (Слика 5). По приступу трбушној аорти, у условима опште хепаринизације (5000 и.ј. хепарина), стекли су се услови за клемовање аорте. Урађена је аортобифеморална реконструкција дакрон Y протезом 14×7 mm.



Слика 5. Интраоперациони налаз вијуга танког црева у уобичајној позицији

Figure 5. The small bowel in its usual position; intraoperative view

У постоперационом току забележена је нормална функција дигестивног тракта, а болесник је примао цефалоспорине треће генерације и флуорохинолоне. Контролни прегледи после три месеца, шест и дванаест месеци показали су нормалан опоравак, добру хемодинамику и уредну гастроинтестиналну функцију.

ДИСКУСИЈА

Морфолошке одлике појединих органа јесу основа за разумевање њихове функције, као и многих патолошких процеса и промена који се у њима некада одвијају. Добро познавање варијација морфолошких одлика појединих сегмената колона веома је важно, јер омогућава боље разумевање патогенезе хируршких стања, ефикасније дијагностиковање и одговарајуће лечење.

ЛИТЕРАТУРА

1. Treves F. Lectures on the anatomy of the intestinal canal and peritoneum in man. Br Med J. 1885; 1(1263):527-30.
2. Corning HK. Lehrbuch der Topographischen Anatomie für Studierende und Ärzte. München: JF Bergmann; 1923.
3. Morgenstern L. Persistent descending mesocolon. Surg Gynecol Obstet. 1960; 110:197-202.
4. Snell RS. Clinical Anatomy for Medical Students. 5th ed. Boston, New York: Little and Brown and Company; 1995.
5. Moore KL. Clinically Oriented Anatomy. 3rd ed. Baltimore, London, Tokyo: Williams and Wilkins; 1992.
6. Juskiewski S, Guitard J, Vaysse Ph, Fourtanier G, Moscovici J. Anomalies of rotation and fixation of the primitive mid-gut. Anat Clin. 1981; 3:107-25.
7. Babić RR, Babić R. Rendgenološka slika anomalija gastrointestinalnog trakta. Acta medica Medianae. 1997; 5:69-78.
8. Chen A, Yang FS, Shih SL, Sheu CY. CT diagnosis of volvulus of the descending colon with persistent mesocolon. AJR. 2003; 180: 1003-6.
9. Paitre F, Giraud D, Duprets S. Pratique anatomo-chirurgicale illustree, fasc II, Reg. abdominale moyenne et rectum. Paris: G. Doin; 1935.
10. Gray HM, Anderson W. Abnormal intra-abdominal developmental adhesions. Lancet. 1913; 10:1300-6.
11. Faure JP, Richer JP, Chansigaud JP, Scepti M, Irani J, Ferrie JC, et al. A prospective radiological anatomical study of the variations of the position of the colon in the left pararenal space. Surg Radiol Anat. 2001; 23(5):335-9.
12. Gworys B, Domagała Z, Markocka-Maczka K. Development of the descending colon during the human foetal period. Folia Morphol (Warsz). 2004; 63(2):173-8.

Учесталост обољења органа дигестивног тракта која се лече хируршки оправдава добро познавање како класично описаних анатомских одлика ових органа, тако и њихових неретких варијетета [7].

Нисходни колон је неодвојиви део целине дигестивне цеви, али се одликује посебним морфолошким и топографским обележјима, као и одговарајућим хируршким значајем [4, 5, 8-10]. Описујући нисходни колон, неки аутори истичу да је он најмање комплексан, најређе подложен варијацијама, најдубље смештен у трбушној дупљи и најнепокретљивији у односу на друге делове дебелог црева [9]. Потпуна фиксација нисходног колона и његовог мезоколона за паријетални перитонеум задњег трбушног зида је најчешћи налаз [11].

Развојне аномалије дигестивног тракта, које могу да буду веома различите и комплексне, обухватају понекад и нисходни колон, што за последицу има разноврсне морфолошке аномалије, укључујући и многе неуобичајене положаје овог дела црева [12]. Процес фиксације нисходног колона за задњи зид трбуха може да захвати само поједине делове његовог зида и/или перитонеалне петељке. Тада се говори о делимичној фиксацији, која условљава мање или више покретан нисходни колон. При извођењу одређених хируршких захвата фиксирани делови колона могу се лако мобилисати, јер су за задњи трбушни зид срасли лабавим перитонеалним дупликатурама састављеним од висцералног и паријеталног перитонеума – Толдове (*Toldt*) фасције. Када процес фиксације овог дела колона и његове перитонеалне дупликатуре потпуно изостане, образује се сасвим слободни нисходни колон, покретан на својој петељци.

У неким приликама постоји могућност да део танког црева, прелазећи преко корена мезентеријума (*radix mesenterii*), доспева у леву илијачну јаму, прави хернију, чинећи садржај килне кесе. Може да се укљешти иза перзистентног десцендентног мезоколона, тако да клинички и рендгенографски оставља утисак унутрашње херније [3], а описан је и случај волвулуса нисходног колона с перзистентним мезоколомом [8]. Тада је неопходно хируршко лечење.

Уколико сувише велика покретљивост овог сегмента дигестивног тракта није праћена тегобама, онда је она само анатомски варијетет.

Persistent Descending Mesocolon: Case Report

Zoran Trebješanin¹, Srdjan Babić¹, Goran Vučurević¹, Petar Popov^{1,2}, Nenad Ilijevski^{1,2}, Milena Blagotić^{2,3}

¹Department of Vascular Surgery, Institute of Cardiovascular Diseases "Dedinje", Belgrade, Serbia;

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

²Institute of Anatomy, School of Medicine, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Positional anomalies of the right half of the colon are quite common whereas positional anomalies of the left half of the colon are much less common because of embryological disorders during the period of the embryological development of that part of the bowel. The process of the fixation of the descending colon to the posterior abdominal wall can be absent. In that case, when the descending colon has a free descending mesocolon, it shows some degree of mobility.

Case Outline We are presenting an example of one of the anomalies, which is characterized by the persistent descending

mesocolon, which extends from the splenic flexure or just below it to the sigmoid colon. The persistent descending mesocolon in our case contains or surrounds almost complete small bowel in a recess which is located laterally to the left of the midline. The content of this hernial sac simulates the symptoms of an internal hernia followed by clinical symptoms and roendgenographical signs.

Conclusion We are of the opinion that this anomaly is more common than some surveys of literature would suggest.

Keywords: persistent descending mesocolon; internal hernia; hernia contents

Примљен • Received: 31/03/2011

Прихваћен • Accepted: 09/01/2012

Dilated Cardiomyopathy Associated with Celiac Disease: Case Report and Literature Review

Nemanja Milisavljević, Mirjana Cvetković, Goran Nikolić, Branka Filipović, Nikola Milinić

Department of Gastroenterology, Clinical Hospital Center "Bežanijska kosa", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Celiac disease is an inflammatory condition of the small intestinal mucosa induced by gluten consumption in genetically susceptible individuals, leading to a spectrum of gastrointestinal presentation. A number of autoimmune and other disorders are highly associated with celiac disease. Cardiomyopathy associated with celiac disease has been rarely reported in the literature.

Case Outline We present a case of a 27-year-old male with one month history of diarrhea, weight loss, fatigue, dyspeptic symptoms, peripheral edema, and cardiac palpitations. After positive serological screening with immunoglobulin A anti-tissue transglutaminase antibody test, the diagnosis of celiac disease was confirmed with histopathology examination of duodenal biopsy specimen. Echocardiographic findings were consistent with acute myocarditis. After common causes of myocarditis had been excluded, probable celiac disease-associated autoimmune myocarditis was diagnosed. The patient was recommended to undergo a strict life-long gluten-free diet. IgA anti-transglutaminase antibodies, and anti-gliadin antibodies, were both significantly elevated during the 6-, 12- and 18-month follow-up. Low compliance to gluten-free diet in our patient led to progressive worsening of the left ventricular ejective fraction and other serious cardiac complications which warranted invasive cardiac interventions.

Conclusion Dilated cardiomyopathy associated with celiac disease is a serious condition which requires multidisciplinary approach involving gastroenterologist and cardiologist. Compliance with gluten-free diet is mandatory if patients are to avoid progression of cardiomyopathy. Screening of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy for celiac disease is advisable.

Keywords: celiac disease; dilated cardiomyopathy; gluten-free diet

INTRODUCTION

Celiac disease is an inflammatory condition of the small intestinal mucosa induced by gluten consumption in genetically susceptible individuals, leading to a spectrum of gastrointestinal presentation. It is one of the most common genetically transmitted disorders reaching the prevalence of 1% in overall population. A number of autoimmune and other disorders are highly associated with celiac disease. These include autoimmune thyroid disease, Down's syndrome, type 1 diabetes mellitus, dermatitis herpetiformis, IgA selective deficit, primary biliary cirrhosis, sclerosing cholangitis and epilepsy with cerebral calcifications. Cardiomyopathy associated with celiac disease has been rarely reported in the literature.

We present a case of 27-year-old male in whom dilated cardiomyopathy occurred simultaneously with typical celiac disease.

CASE REPORT

The patient was a 27-year-old unemployed male admitted to our department with a one-month history of diarrhea, weight loss, fatigue, dyspeptic symptoms, peripheral edema, and cardiac palpitations. His previous medical

history was unremarkable. There was a family history of maternal systemic lupus erythematosus.

General examination at admission revealed marked pallor and lower limbs edema.

Routine laboratory tests revealed severe iron deficiency anemia and hypoalbuminemia (Hgb=84 g/L, transferrin saturation=7.32%, albumin=26 g/L). He had reduced body mass index (BMI=19.2 kg/m²). Thyroid function tests were within reference range. Screening serology for celiac disease – IgA anti-transglutaminase antibodies were highly elevated (339 RU/ml). Upper gastrointestinal endoscopy revealed macroscopic signs of duodenal mucosal atrophy. Histopathology examination of duodenal biopsy specimen revealed type III_b lesions according to the Marsh-Oberhuber classification (Figure 1). The electrocardiogram showed a left bundle branch block (Figure 2). Echocardiographic findings, which were consistent with acute myocarditis, showed normal left ventricular ejective fraction (LVEF=50%). Serum creatine kinase – MB isoenzyme level was normal. Cardiac troponin I level was increased (0.03 µmol/L). Serologic tests for cardiotropic viruses were negative. He did not meet the American Rheumatism Association criteria for systemic lupus erythematosus. Myocardial biopsy was refused by the patient.

Correspondence to:

Nemanja MILISAVLJEVIĆ
Clinical Hospital Center
"Bežanijska kosa"
Autoput bb, 11080 Belgrade
Serbia
nemanja_vesa@yahoo.com

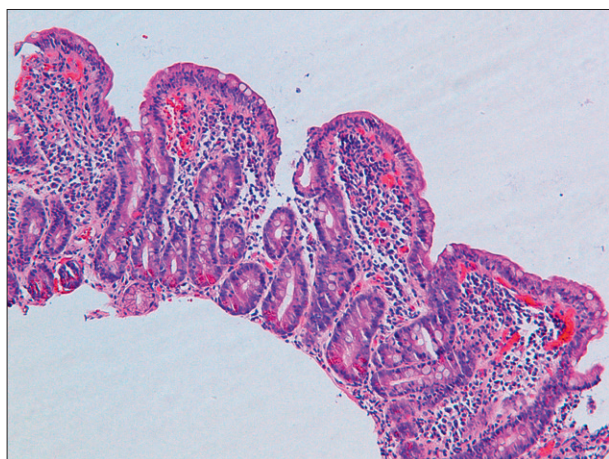


Figure 1. Microscopic image of the duodenal mucosal biopsy (HE, $\times 125$): Reduced surface of enterocytes with irregular brush-border, moderate villous atrophy, hyperplasia of glandular crypts, and pathological increase of intraepithelial and lamina propria lymphocytes.

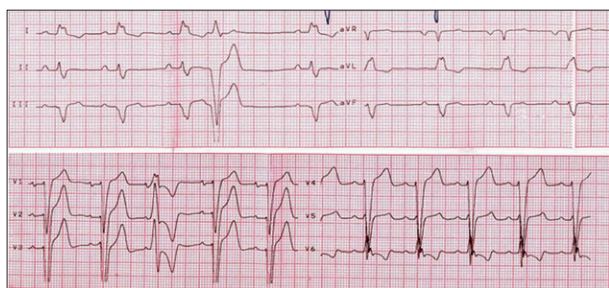


Figure 2. A 12-lead ECG showed left bundle branch block

Celiac disease with probable celiac disease-associated autoimmune myocarditis was diagnosed. He was recommended to undergo a strict life-long gluten-free diet (GFD). His digestive symptoms and peripheral edema disappeared soon after introduction of GFD. After 6 months, his complete blood count and routine biochemistry were within normal limits. Exercise stress test showed no abnormalities. During 18-month follow-up he gained 16.1 kg (BMI 23.8 kg/m²). Cardiologist prescribed angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta blockers and acetylsalicylic acid.

In order to evaluate compliance with the GFD, we regularly investigated IgA anti-transglutaminase antibodies, as well as anti-gliadin antibodies, which were both significantly elevated during the 6-, 12- and 18-month follow-up. Echocardiography showed global hypokinesis and dilatation of the left ventricle with LVEF of 20% to 25% during 12-months follow-up. Coronary angiography showed no abnormalities. Clinically he had heart failure NYHA stage III, thus diuretics were added to therapy. Because of bradycardia and advanced heart failure, a permanent multisite atrial-ventricular pacemaker (DDDR mode) was implanted. Control echocardiography showed further worsening of LVEF (15-20%) during 18-months follow-up. Radiofrequency ablation of the atrioventricular node

was performed because an episode of uncontrolled atrial flutter occurred.

DISCUSSION

In this case, we present a patient with celiac disease and simultaneous occurrence of myocarditis, which later progressed to chronic dilated cardiomyopathy. To the best of our knowledge, this is the first case of dilated cardiomyopathy associated with celiac disease in this part of Europe. It seems likely that in this case, cardiomyopathy occurrence and its fast progression were causally related to celiac disease and low compliance with the GFD. According to available sources, about 17 similar cases have been reported so far [1-7]. Patients with both serological evidence and histopathology findings were only included in this review.

A study has shown increased prevalence of celiac disease in patients with cardiomyopathy [8]. However, another study has shown a lack of this association [9]. Several mechanisms have been proposed for the development of cardiomyopathy in celiac disease. Firstly, malabsorption occurring in celiac disease may lead to cardiomyopathy caused by severe nutritional deficiencies [10]. Autoimmune response directed against antigens present in both the myocardium and small bowel may be responsible for myocardial injury [3, 4, 10].

In our review, 9 patients had biopsy proved myocarditis [4], and 9 patients were diagnosed as having dilated cardiomyopathy [1, 2, 3, 5, 6, 7], including our patient who refused myocardial biopsy. Of the patients reviewed, 13 (72.2%) were treated with a strict gluten-free diet alone [1-7]. Two patients were noncompliant and presented with worsening of LVEF [3]. One patient died due to intractable heart failure [1]. The remaining 10 patients had improvement of LVEF and suppression of ventricular arrhythmias [2-7]. Five patients (27.8%) were treated with immunosuppressive therapy in addition with gluten-free diet [4]. All of these patients had improvement of LVEF. However, our patient unfortunately refused immunosuppressive therapy.

It seems that a low compliance with the GFD in our patient led to progressive worsening of LVEF and other serious cardiac complications which warranted further invasive cardiac interventions.

In conclusion, dilated cardiomyopathy associated with celiac disease is a serious condition which requires multidisciplinary approach involving gastroenterologist and cardiologist. Compliance with the GFD is mandatory if patients are to avoid progression of cardiomyopathy. According to the available data, if diagnosed early cardiomyopathy may be reversible with introduction of GFD alone. Further studies of patients with celiac disease and cardiomyopathy are needed to determine exact pathogenic mechanism of cardiac injury. Screening of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy for celiac disease should be considered.

REFERENCES

1. Chuaqui B, Garrido J, Casanegra P. Actin-deficient cardiomyopathy coexisting with celiac disease: a chance association? *Pathol Res Pract.* 1986; 181:604-14.
2. Makhdoom Z, Randall N. Dilated cardiomyopathy due to anticardiolipin syndrome in association with celiac sprue. *J Clin Gastroenterol.* 2000; 31:91-2.
3. Curione M, Barbato M, Viola F, Francia P, De Biase L, Cucchiara S. Idiopathic dilated cardiomyopathy associated with celiac disease: the effect of a gluten-free diet on cardiac performance. *Dig Liver Dis.* 2002; 34:866-9.
4. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, Pieroni M, Fioravanti G, Gentiloni N, et al. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation.* 2002; 105:2611-8.
5. Goel N, McBane R, Kamath P. Cardiomyopathy associated with celiac disease. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80:674-6.
6. Namendys Silva S, Posadas Calleja J, Domínguez Cherit G. Myocardial depression in a patient with celiac disease. A clinical case report and literature review. *Rev Gastroenterol Mex.* 2005; 70:63-6.
7. Winter Del R J, Gabrielli N, Greig D, Inchauste G, Quezada F, Torres M, et al. Dilated cardiomyopathy in celiac disease: report of one case. *Rev Med Chil.* 2009; 137:1469-73.
8. De Bem R, Da Ro Sa Utiyama S, Nishihara R, Fortunato J, Tondo J, Carmes E, et al. Celiac disease prevalence in Brazilian dilated cardiomyopathy patients. *Dig Dis Sci.* 2006; 51:1016-9.
9. Vizzardi E, Lanzarotto F, Carabellese N, Mora A, Bertolazzi S, Benini F, et al. Lack of association of celiac disease with idiopathic and ischaemic dilated cardiomyopathies. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008; 68:692-5.
10. Chimenti C, Pieroni M, Maseri A, Frustaci A. Dilated cardiomyopathy and celiac disease [reply]. *Ital Heart J.* 2002; 384:5.

Дилатативна кардиомиопатија удружена с целијачном болешћу: приказ болесника и преглед литературе

Немања Милисављевић, Мирјана Цветковић, Горан Николић, Бранка Филиповић, Никола Милинић
Одељење гастроентерологије, Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Целијачна болест је запаљењско обољење мукозе танког црева изазвано ингестијом глутена код генетски предодређених особа које води ка низу гастроинтестиналних манифестација. Многе аутоимунске болести, као и друга обољења, високо значајно су удружена с целијачном болешћу. О кардиомиопатији удруженој с целијачном болешћу се ретко писало у литератури.

Приказ болесника Приказујемо случај 27-годишњег мушкарца с једномесечном историјом дијареје, губитка телесне масе, малаксалости, диспептичних тегоба, периферних едема и палпитација. Након позитивног серолошког скрининга с имуноглобулин А антитрансглутаминским антителима, дијагноза целијачне болести је потврђена хистопатолошким прегледом препарата биопсије дуоденума. Ехокардиографски налаз је указао на акутни миокардитис. Након што су искључени уобичајени узроци миокардитиса, дијагностикован је могући аутоимунски миокардитис удружен с целијачном болешћу. Болеснику је препоручена стриктна

доживотна дијета без глутена. Имуноглобулин А антитрансглутаминска антитела, као и антиглијадинска антитела била су значајно повишена током шестомесечних, дванаестомесечних и осамнаестомесечних контролних прегледа. Слабо придржавање дијете без глутена код приказаног болесника довело је до прогресивног погоршања ејекционе фракције леве коморе срца и других кардијалних компликација које су захтевале инвазивне кардиолошке интервенције.

Закључак Дилатативна кардиомиопатија удружена с целијачном болешћу је тешко стање које захтева мултидисциплинарни приступ болеснику, укључујући гастроентеролога и кардиолога. Комплијанса дијете без глутена је неопходна уколико болесници желе да избегну развој кардиомиопатије. Препоручује се испитивање болесника с идиопатском кардиомиопатијом на целијачну болест.

Кључне речи: целијачна болест; дилатативна кардиомиопатија; дијета без глутена

Примљен • Received: 16/05/2011

Ревизија • Revision: 24/09/2011

Прихваћен • Accepted: 05/10/2011

Aortic Dissection or Renal Infarction – Multislice Computed Tomographic Angiography Can Tell

Miloš Stojanović¹, Slobodanka Pena-Karan¹, Biljana Joveš-Sević¹, Tatjana Ilić², Miroslav Ilić¹

¹Institute for Lung Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia;

²Clinic for Nephrology and Immunology, Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

SUMMARY

Introduction Acute renal infarction as a consequence of renal artery occlusion often goes unrecognized, mostly due to the non-specific clinical features. A quick diagnosis, ideally within three hours of presentation, is a key to renal function recovery.

Case Outline A 62-year-old male patient was admitted with a sudden abdominal pain, right flank pain and nausea. He had a diastolic hypertension at admission and his previous medical history showed atrial fibrillation. Initial clinical diagnosis was aortic dissection. Laboratory findings included elevated lactate dehydrogenase (LDH) and serum creatinine levels. There were no signs of aortic dissection or aneurismatic lesions registered during a multislice computed tomographic (MSCT) angiography. However, MSCT angiography demonstrated left "upper" renal artery thrombosis and renal infarction – avascular area of the upper two thirds of the left kidney sharply demarcated from the surrounding parenchyma. Both kidneys excreted the contrast. Anticoagulant therapy was initiated, along with antiarrhythmic and antihypertensive medications. The follow-up by computed tomography was performed after nine weeks, and it showed a partial revascularization of the previously affected area.

Conclusion Concomitant presence of flank/abdominal pain, an increased risk for thromboembolism and an elevated LDH suggested a possibility of renal infarction. MSCT angiography is a non-invasive and accurate method in the diagnosis of renal artery occlusion and the resulting renal infarction.

Keywords: renal infarction; computed tomography; angiography

INTRODUCTION

Acute renal infarction as a consequence of renal artery occlusion is underdiagnosed, mostly due to the non-specific symptoms (flank pain, abdominal pain, nausea, fever, hematuria) which mimic other diseases with a higher incidence, such as nephrolithiasis, pyelonephritis or cholelithiasis. In case of a sudden and intensive abdominal pain accompanied by hypertension, aortic dissection is included in the differential diagnosis.

Multislice computed tomographic (MSCT) angiography is an adequate imaging test for visualization of renovascular elements, since it provides accurate three-dimensional images of renal anatomy. A number of software packages for the image processing, such as volume rendering, improve the visualization and result in a precise diagnosis [1]. MSCT angiography is non-invasive, unlike arteriography, which is considered the diagnostic gold standard. MSCT angiography is also quick and generally available. However, it requires the use of iodinated radio contrast agent which can be associated with contrast induced nephropathy, particularly in patients with pre-existing kidney disease. The risk is lower with the non-ionic hypo-osmolar or iso-osmolar contrast agents [2]. Alternative imaging tests include Doppler ultrasonography, radionuclide renography and MR angiography [3]. Still, Doppler ultrasonography is highly operator-dependent

and time consuming, while MRI is not generally available and requires gadolinium contrast, which is associated with nephrogenic systemic fibrosis [2].

CASE REPORT

A 62-year-old male patient was admitted at the Cardiology Department with complaints of sudden abdominal pain, right flank pain, nausea and vomiting. The patient's past medical history included arterial hypertension and atrial fibrillation. He had a predominantly diastolic hypertension at admission (TA 160/120 mmHg), while electrocardiography showed atrial fibrillation with a rapid ventricular response (HR 160/min). Initial clinical diagnosis was an aortic dissection. Laboratory findings included leukocytosis ($10.3 \times 10^9/l$), anemia (Hgb 100 g/l), elevated transaminases (AST 62 IU/l ALT 78 IU/l) and lactate dehydrogenase (15.6 μ kat/L). Hemolytic screening (bilirubin, direct Coombs test and haptoglobin) was negative. Serum creatinine was elevated (140 μ mol/l – estimated glomerular filtration rate calculated by *Cockcroft-Gault* was 61 ml/min). Electrolytes were normal. Urine examination showed hematuria. Table 1 shows pathologic laboratory findings and initial differential diagnosis.

Chest radiography showed an enlarged heart shadow and patchy opacities in both lower

Correspondence to:

Biljana JOVEŠ-SEVIĆ
Institut za plućne bolesti Vojvodine
Institutski put 4
21000 Sremska Kamenica
Srbija
bjovess@yahoo.com

Table 1. Initial differential diagnosis based on pathologic laboratory findings

Laboratory findings	Differential diagnosis	Additional tests to confirm/exclude alternative diagnosis
Leukocytosis	Urinary tract infection	Absence of bacteriuria, pyuria, normal procalcitonin
Anemia and elevated LDH	Hemolysis	Bilirubin normal, direct Coombs test negative, haptoglobin normal
Hematuria	Nephrolithiasis	Normal kidney-ureter-bladder (KUB) radiography
Elevated AST, ALT	Heart failure	Pro-brain natriuretic peptide (pro-BNP) normal

**Figure 1a-b.** Avascular area of the left kidney sharply demarcated from surrounding parenchyma, consequently to left "upper" renal artery obstruction on maximum intensity projection (MIP) 3D images and axial slices.**Figure 2.** Comparative view – partial revascularisation of the left kidney on MIP reconstructed images

lung fields. Echocardiography revealed impaired systolic function of the left ventricle (EF 45%) and a hypokinetic anterior wall of the left ventricle. Initial workup included a kidney-ureter-bladder radiograph, which was normal. Abdominal ultrasound was not performed due to techni-

cal reasons. Computed tomography of chest and abdomen was performed. The latter revealed that the patient had two renal arteries on each side, as shown in Figure 1a. There were no signs of aortic dissection or aneurismatic lesions on the three-dimensional (3D) MSCT angiography

and lumen views. However, MSCT angiography demonstrated left “upper” renal artery thrombosis and renal infarction – avascular area of the upper two thirds of left kidney sharply demarcated from the surrounding parenchyma (Figure 1b). Both kidneys excreted the contrast.

The patient was transferred to the Nephrology Department where anticoagulant therapy was initiated along with antiarrhythmic and antihypertensive medications. Additional thrombophilia screening turned out to be negative. The patient was discharged and during the follow-up his blood pressure remained under control. Electrocardiography still showed atrial fibrillation, but satisfactory rate control was achieved (HR 78/min). The follow-up computed tomography was performed after nine weeks, and it showed a partial revascularization of the previously affected area (Figure 2). Serum creatinine level was 102 mmol/l – estimated glomerular filtration rate calculated by *Cockcroft-Gault* equation was 80 ml/min. Urine examination showed minimal proteinuria. Dynamic renal scintigraphy was planned, but the patient was lost for further follow-up.

DISCUSSION

The usual renovascular anatomy implies that there is one renal artery on each side. They originate from the aorta at the level of L2 vertebrae, above the origin of the upper mesenteric artery. Both renal arteries stretch slightly posteriorly and laterally. The right renal artery also stretches slightly downwards, since the right kidney is positioned lower than the left one. The left renal artery runs horizontally. Renal artery variations are common in the general population and the frequency of variations shows social, ethnic, and racial differences. The variations are more common in Africans (37%) and Caucasians (35%), and less common in the Hindus (17%) [1]. The variations are explained by the abnormal development of mesonephric arteries, which form a vascular net feeding the kidneys, suprarenal glands and gonads on both sides of the aorta during the intrauterine period. Over time, these arteries degenerate, leaving only one mesonephric artery, which vascularises the kidneys [4]. To our knowledge, there are no data on possible correlation between renal arteries anatomic variations and renal artery thrombosis. Study of Özkan et al. [4] included 855 patients, and 76% of them had one renal artery on each side, while only 5% had bilateral variations. There was no statistical significance in the number of variations on each side.

Acute renal artery occlusion is usually unilateral. A rapid, total occlusion for 30 to 60 minutes results in re-

nal infarction [5, 6]. Two major causes of renal infarction are thromboemboli, which usually originate from a thrombus in the heart or aorta, and in-situ thrombosis of the renal artery, which is less common [7]. Although seemingly non-specific, persisting flank/abdominal/lower back pain has proved to be one of the important indicators of potential acute renal infarction. These symptoms may mimic aortic dissection, as well as pyelonephritis or even nephrolithiasis. Another indicator is the presence of risk factors for thromboembolism (atrial fibrillation, previous embolism, mitral stenosis, hypertension and coronary disease) [8]. Also, elevated LDH and/or hematuria are common [5, 6, 8]. Therefore, presence of the listed indicators necessitates MSCT angiography as soon as possible to confirm or rule out the diagnosis of renal infarction. MSCT angiography has been suggested as the initial imaging modality of choice because of its ability to quickly differentiate between various acute abdominal conditions [5, 6]. Unlike arteriography, it is a non-invasive procedure and does not carry numerous risks associated with arteriography, such as atheroembolism, damage of blood vessels, excessive bleeding, hematoma, infection or injury to the nerves at the needle puncture site. In comparison with ultrasonography, it is less operator-dependent and less time consuming. Finally, MSCT angiography is more widely available and less costly than MRI/MRA [2, 3].

Acute renal infarction is underdiagnosed; thus, it is difficult to determine its true incidence. According to the current data, the prevalence ranges from 0,007% in general population to 2% in patients with risk factors for embolism [7, 8, 9].

Early diagnosis of this rare condition is important for renal function recovery [3, 7, 8, 10]. Patients presenting within three hours from onset of symptoms may benefit from fibrinolytic therapy. Surgery to restore vascular patency may be an option for patients with traumatic renal artery thrombosis. However, there are still no clear treatment guidelines due to a small number of the reported cases and inability to conduct a large randomized trial. All patients with thromboembolic disorder require anticoagulation. Sometimes, an extensively infarcted kidney must be removed if revascularization is not expected to result in functional recovery.

Sudden intensive abdominal pain and hypertension may mimic, among other conditions, an aortic dissection. Concomitant presence of flank/abdominal/lower back pain, an increased risk for thromboembolism and an elevated LDH should prompt urgent evaluation by MSCT angiography, which is non-invasive, generally available and accurate method for the diagnosis of renal artery occlusion and resulting renal infarction.

REFERENCES

1. Kaatee R, Beek FJ, de Lange EE, van Leeuwen MS, Smits HF, van der Ven PJ, et al. Renal artery stenosis: detection and quantification with spiral CT angiography and optimized digital subtraction angiography. *Radiology*. 1997; 205:121-7.
2. Rountas C, Vlychou M, Vassiou K, Liakopoulos V, Kapsalaki E, Koukoulis G, et al. Imaging modalities for renal artery stenosis in suspected renovascular hypertension: prospective intraindividual comparison of color Doppler US, CT angiography, GD-enhanced MR angiography, and digital subtraction angiography. *Ren Fail*. 2007; 29(3):295-302.
3. Iglesia F, Pablo Asensio P, Díaz A, Darriba M, Nicolás R, Diz-Lois F. Acute renal infarction as a cause of low-back pain. *South Med J*. 2003; 96(5):497-9.
4. Özkan U, Oğuzkurt L, Tercan F, Kızılkılıç O, Koç Z, Koca N. Renal artery origins and variations: angiographic evaluation of 855 consecutive patients. *Diagn Interv Radiol*. 2006; 12:183-6.
5. Yavuzgil O, Gürgün O, Zoghi M, Tekin F. Bilateral renal arterial embolisation in a patient with mitral stenosis and atrial fibrillation: an uncommon reason of flank pain – case report. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2003; 3(1):73-5.
6. Manfredini R, La Cecilia O, Ughi G, Kuwornu H, Bressan S, Regoli F, et al. Renal infarction: an uncommon mimic presenting with flank pain. *Am J Emerg Med*. 2000; 18:325-7.
7. Korzets Z, Plotkin E, Bernheim J, Zissin R. The clinical spectrum of acute renal infarction. *Isr Med Assoc J*. 2002; 4(10):781-4.
8. Domanovits H, Paulis M, Nikfardjam M, Meron G, Kurkciyan I, Bankier AA. Acute renal infarction. Clinical characteristics of 17 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999; 78:386-94.
9. Frost L, Engholm G, Johnsen S, Mollerh H, Henneberg EW, Husten S. Incident thromboembolism in the aorta and the renal, mesenteric, pelvic and extremity arteries after discharge from the hospital with diagnosis of atrial fibrillation. *Arch Int Med*. 2001; 161:272-6.
10. Paris B, Bobrie G, Rossignol P, Le Coz S, Chedid A, Plouin PF. Blood pressure and renal outcomes in patients with kidney infarction and hypertension. *J Hypertens*. 2006; 24(8):1649-54.

Дисекција аорте или инфаркт бубрега – открива вишеслојна компјутеризована томографска ангиографија

Милош Стојановић¹, Слободанка Пена-Каран¹, Биљана Јовеш-Севић¹, Татјана Илић², Мирослав Илић¹

¹Институт за плућне болести Војводине, Сремска Каменица, Србија;

²Клиника за нефрологију и имунологију, Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Акутни инфаркт бубрега као последица оклузије реналне артерије често прође неопажено, превасходно због неспецифичне клиничке слике. Брза дијагноза, постављена најбоље у прва три сата, кључна је за опоравак функције бубрега.

Приказ болесника Мушкарац стар 62 године примљен је због акутно насталог интензивног бола у трбуху, бола у десном слабинском пределу и мучнине. На пријему је дијагностикована дијастолна хипертензија, а одраније је постојала атријална фибрилација. Радна дијагноза била је дисекција аорте. У лабораторијским налазима забележене су и повишене вредности лактат-дехидрогеназе (*LDH*) и креатинина. Током прегледа вишеслојном компјутеризованом томографском (*MSCT*) ангиографијом нису уочени знаци дисекције аорте, нити анеуризматска проширења. Међутим,

MSCT ангиографијом су установљени тромбоза леве "горње" реналне артерије и инфаркт бубрега – неваскуларно подручје горње две трећине левог бубрега оштро демаркирано од околног паренхима. Оба бубрега су лучила контрастно средство. Антикоагулантна терапија је започета уз антиаритмике и антихипертензивне лекове. Контролни *СТ* снимак је начињен након девет недеља, када је забележена делимична реваскуларизација претходно захваћеног подручја. **Закључак** Истовремено постојање бола у слабинском делу и у трбуху, повећан ризик од тромбоемболије и повишен ниво *LDH* указали су на могућност инфаркта бубрега. *MSCT* ангиографија је неинвазивна и прецизна метода за дијагностиковање оклузије реналне артерије и последичног инфаркта бубрега.

Кључне речи: инфаркт бубрега; компјутеризована томографија; ангиографија

Примљен • Received: 02/03/2011

Прихваћен • Accepted: 24/05/2012

Рана примена континуиране дијализе код акутног тровања глифосат-сурфактантом

Виолета Кнежевић, Душан Божић, Ивана Будошан, Дејан Ћелић,
Александра Милошевић, Игор Митић

Клиника за нефрологију и клиничку имунологију, Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Лечење тешког акутног тровања узрокованог глифосат-сурфактантом поред интензивне терапије захтева и примену дијализе. У медицинској литератури описани су случајеви примене хемоперфузије и хемодијализе код оштећења функције бубрега након уношења овог хербицида у организам. Приказали смо случај успешног лечења болесника континуираном вено-венском хемодијализацијом након акутног тровања глифосат-сурфактантом.

Приказ болесника Болесник стар 36 година је сат времена пре пријема у нашу установу попио око 300 ml глифосат-сурфактанта при покушају самоубиства. На пријему у болницу био је сомнолентан, нормотензиван, ацидотичан и хиперкалијемичан. Након шест сати од уношења препарата у организам није било одговора на симптоматску и супортивну терапију. Утврђени су хипотензија, хипоксија и олигурична акутна инсуфицијенција бубрега, те је започета постдијализациона континуирана вено-венска хемодијализација. Током терапије хемодинамско стање болесника се стабилизовало, диуреза се успоставила, ацидобазни и електролитски статус се кориговао, а концентрација азотних материја се постепено смањила. Након једног третмана, који је трајао 27 и по сати, клиничко стање и параметри функције бубрега нису захтевали поновну примену дијализе. Петог дана болничког лечења функција бубрега приказаног болесника се потпуно опоравила.

Закључак Рана примена континуиране вено-венске хемодијализације уз мере интензивне терапије код хемодинамски нестабилног стања довела је до потпуног опоравка болесника.

Кључне речи: акутно тровање; глифосат; хербициди; хемодијализа; континуирана дијализа; хемодијализација

УВОД

Глифосат (*N*-фосфометилглицин) је активна компонента глифосатних хербицида, који су регистровани у многим земљама под различитим комерцијалним именима [1]. У производима који се налазе на тржишту концентрација глифосата је у распону од 1% до 41% (или више) и најчешће садрже водену мешавину изопропиламин соли глифосата, сурфактант и разне компоненте у мањој концентрацији [2]. Сурфактанти су „инертни“ састојци додати хербицидима ради побољшања апсорпције активних компоненти, а могу допринети токсичности самих препарата [3]. Подаци из литературе показују да је вероватно сурфактант одговоран за клиничку токсичност глифосатног хербицида [4, 5]. Изостанак синтезе ароматичног аминокиселинског пута код људи може помоћи у објашњењу релативно слабе токсичности самог глифосата [3]. Токсокинетика глифосата само код људи није добро објашњена, а већина онога што је познато заснива се на испитивањима вршеним на експерименталним животињама. Након гутања, глифосат се примарно ресорбује у танком цреву, а потом распоређује у све органе, те се претежно излучује мокраћом у непромењеном облику [2]. Ресорбује се брзо, а максимална концентрација се

постиге између четири сата и шест сати. Полувреме распада је три-четири сата [6, 7]. Картињи (*Cartigny*) и сарадници [8] су доказали постојање глифосата у серуму до петог дана након тровања код болесника с инсуфицијенцијом бубрега који су лечени хемодијализом.

Претпоставља се да глифосат-сурфактант оштећује ћелијске мембране (укључујући и митохондријалне) и смањује оксидативну фосфорилацију, што може бити међусобно повезано, мада јасан механизам токсичности још није утврђен [1, 2].

Значај мерења концентрације глифосата у плазми није потпуно испитан. Неоспорно је, међутим, да одређивање концентрације глифосата у плазми има значај за потребе судског вештачења, али и као могућег прогностичког показатеља тежине тровања [9]. Једна студија је показала да концентрација глифосата већа од 1000 µg/ml узрокује тешко тровање [7], али су Робертс (*Roberts*) и сарадници [6] утврдили да нижа концентрација (734 µg/ml) доводи до смртог исхода. Перорално уношење више од 85 ml глифосата може узроковати значајну токсичност, која се манифестује оштећењем гастроинтестиналног тракта, функције јетре и бубрега, хемодинамском нестабилношћу, слабошћу дисајних органа и смрћу болесника упркос примењеном лечењу [10]. У студији која је

Correspondence to:

Violeta KNEŽEVIĆ
Klinika za nefrologiju i
kliničku imunologiju
Hajduk Veljkova 1-7, 21000 Novi Sad
Srbija
vknezevic021@gmail.com

обухватила 36 особа које су прогутале глифосат, код 14% је потврђено оштећење функције бубрега благог степена (средња вредност креатинина била је $106,08 \mu\text{mol/l}$), што није захтевало примену хемодијализе [11]. Друге студије су показале да акутна инсуфицијенција бубрега праћена хемодинамски нестабилним стањем болесника захтева лечење хемодијализом. Индикације за почетак примене хемодијализе су оштећење функције бубрега удружено с хиперкалијемijом која се не може кориговати, едем плућа и метаболичка ацидоза [12, 13, 14]. Како се хемодијализа препоручује као мера детоксикације и пре настанка инсуфицијенције бубрега [12, 13], при хемодинамској нестабилности потребно је планирати модалитет дијализне терапије, при чему предност треба дати методама континуиране замене функције бубрега (енгл. *continuous renal replacement therapy – CRRT*) [14].

Приказујемо хемодинамски нестабилног болесника с оштећењем функције бубрега који је намерно прогутан глифосат-сурфактант, али који се захваљујући раној примени континуиране вено-венске хемодијализације (енгл. *continuous venovenous hemodiafiltration – CVVHDF*) потпуно опоравио.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Мушкарац стар 36 година дошао је у пратњи породице у нашу установу због мучнине и благог бола у десном хемитораксу. Речено је да је сат времена пре тога попио 300 ml хербицида *Total 480 SL* (активна материја – глифосат-изопропиламонијум со, $480 \pm 24 \text{ g/l}$) при покушају самоубиства.

На пријему је био сомнолентан, афебрилан ($36,9^\circ\text{C}$), тахипноичан (20/мин), тахикардан (100/мин) и нормотензиван ($120/80 \text{ mm Hg}$). Аускултаторно над плућима регистрован је ослабљен дисајни шум десно базално, а лево нормалан дисајни шум без пропратних звучних феномена. Срчана радња је била ритмична, тонови тиши, без шума. Физикални налаз по осталим системима био је без промена. Одмах је урађена лаважа желуца и добијен је бистар садржај светложуте боје. Лабораторијске анализе су показале следеће вредности крвне слике: леукоцити $19,1 \times 10^9/\text{l}$, еритроцити $4,79 \times 10^{12}/\text{l}$, хемоглобин 148 g/l , хематокрит $0,441/\text{l}$, тромбоцити $288 \times 10^9/\text{l}$. Анализом гасова артеријске крви добијене вредности су биле: $\text{pH } 7,26$, бикарбонати $15,8 \text{ mmol/l}$, $\text{BE } -12,7 \text{ mmol/l}$, $\text{pO}_2 75 \text{ mm Hg}$, $\text{pCO}_2 32 \text{ mm Hg}$, $\text{SO}_2 92\%$. Биохемијском анализом крви вредности урее, гликозе, амилаза у серуму, билирубина и електролита биле су у границама референтних опсега. Осим синусне тахикардије, нису забележене друге промене електрокардиографским налазом, а радиографијом грудног коша нису уочене патолошке промене. Ултразвучни налаз горњег дела абдомена указао је на постојање излива у костофреничним синусима, без патолошких промена јетре, жучне кесе, слезине, панкреаса и бубрега. У узорцима крви и мокраће нису утврђене друге супстанце од токсиколошког значаја.

Холинестераза у серуму је била у границама референтних вредности. Методом гасне хроматографије откривен је глифосат у крви.

По пријему су примењени: оксигенотерапија, инфузиони раствори, бикарбонати, парентерални цефалоспорински антибиотик *Longaceph* (цефтриаксон) и инхибитор протонске пумпе *Controloc* (пантопразол).

Након шест сати од уношења препарата у организам болесник је и даље био сомнолентан, субфебрилан, тахикардан (120/мин), тахипноичан (24/мин), хипотензиван ($80/50 \text{ mm Hg}$), олигуричан ($10\text{--}20 \text{ ml/h}$). Аускултаторно се обострано базално на плућима регистровао ослабљен дисајни шум с нискотонским визингом. Утврђене су леукоцитоза ($33,1 \times 10^9/\text{l}$) и повишена вредност С-реактивног протеина ($219,3 \text{ mg/l}$). Истовремено су утврђени и повећање концентрације азотних материја (уреа $8,2 \text{ mmol/l}$, креатинин $259 \mu\text{mol/l}$, мокраћна киселина 522 nmol/l), хиперкалијемија ($6,24 \text{ mmol/l}$) и хипоксија и метаболичка ацидоза ($\text{pH } 7,26$, бикарбонати 12 , $\text{BE } -14,9$, $\text{pO}_2 58,9 \text{ mm Hg}$, $\text{pCO}_2 27,2 \text{ mm Hg}$, $\text{SO}_2 84\%$). Поновна хитна радиографија грудног коша указала је на прогресију плућних промена с развојем комбинованих стазно-инфламаторних промена, те је коригована антибиотска терапија и укључена дезопструктивна терапија с континуираном оксигенотерапијом. С обзиром на претходно наведено, као и на хипотензију, због које су биле потребне вазоактивна стимулација и рефрактерна ацидоза, постављен је дволуменски централни венски катетер за поступак *CVVHDF*. Дванаест сати по отпочињању терапије постигнута је хемодинамска стабилност, успостављена диуреза од 50 до 100 ml/h и смањена вазоактивна стимулација.

Постдилуциона *CVVHDF* је рађена на апарату *Multifiltrate*, фирме *Fresenius Medical Care*. Процедура је трајала 27 и по сати, проток дијализата је износио 3000 ml/h , проток супституата 1500 ml/h , а проток крви 200 ml/min . Ультрафилтрација је по завршеној процедури била 3420 ml , укупно је потрошено 20650 и.ј. хепарина, а време преживљавања филтера износило је 100% уз коришћење хемофилтера *Ultraflux AV-1000 S*.

Наредног дана стање свести болесника се побољшало. Болесник је био субфебрилан, еупноичан, хемодинамски стабилан, без вазоактивне стимулације, полиуричан (150 ml/h). Утврђени су постепено смањење вредности азотних материја (уреа $8,6 \text{ mmol/l}$, креатинин $179 \mu\text{mol/l}$) и С-реактивног протеина $19,9 \text{ mg/l}$, нормализовање вредности ацидобазног и електролитског статуса, блага лезија јетре и хипоалбуминемија. Запажен је и гастроентеритис с појавом две-три столице.

Петог дана болничког лечења болесник је био афебрилан, аускултаторни налаз на плућима у побољшању, концентрације азотних материја и С-реактивног протеина у опсегу референтних вредности, али су вредности хепатограма биле у порасту ($\text{ALT } 68 \text{ U/l}$, $\text{AST } 93 \text{ U/l}$, $\text{GGT } 519 \text{ U/l}$, $\text{LDH } 520 \text{ U/l}$). Истог дана дошло је до изразите узнемирености и агресивности болесника, те је актуелно стање купирано комбинацијом

антипсихотика, антипаркинсоника и анксиолитика, а због сумње на оштећење беле моздане масе, као последице интоксикације, начињен је СТ снимак главе који је показао да патолошких промена нема. Болесник је пуштен кући дванаестог дана лечења; био је несигурно оријентисан у простору и времену и успореног мисаоног тока, али потпуно опорављене функције бубрега, уз потпуно повлачење промена на плућима и скоро нормализованих вредности хепатограма.

Будући да је и после месец дана од отпуста био дезоријентисан у простору и времену, подвргнут је додатним неуролошким испитивањима (магнетна резонанција ендокранијума са спектроскопијом, електроенцефалографија, евоцирани потенцијали мозданог стабла), чији налази нису указали на патолошке промене. Примењена је и радиографија гастроуденума, чији је налаз такође показао да патолошких промена нема. Наредних месеци болесника су надгледали неуролог и психијатар, а примао је и врло малу дозу анксиолитика, да би шест месеци од отпуста из наше установе био проглашен радно способним.

ДИСКУСИЈА

Стопа смртности услед тровања глифосатом у серији објављених случајева је између 3,2% и 16,1% [4, 6, 10, 15, 16, 17]. У свим објављеним студијама није јасно да ли је коришћен концентровани препарат или разблажен раствор [4, 10, 15, 16, 18]. Најмања смртоносна доза глифосата још није установљена, нити се зна просечно време почетка симптома након уношења препарата у организам [4, 19]. Како се разликују количина унетог препарата и време јављања болесника здравственој установи, тако се и почетак симптома и тежина клиничке слике разликују код приказаних случајева.

У неколико великих студија се покушало да се дефинишу прогностички параметри смртог исхода као последице акутног тровања глифосатом. Проспективна студија тровања глифосатом при покушају самоубиства која је укључила 601 испитаника показала је да је просечно време до смртог исхода 20 сати и да су прогностички показатељи смртности старост, унесена количина глифосата и почетна концентрација глифосата у крви [6]. Ли (Lee) и сарадници [20] истакли су пет фактора ризика повезаних с морталитетом: респираторна инсуфицијенција, метаболичка ацидоза, тахикардија, повишена вредност креатинина и хиперкалијемја. Код приказаног болесника акутно тровање глифосатом се може класификовати као средње тешко, јер се испојило сомнолентним стањем, хипотензијом, хипоксијом, рефрактерном метаболичком ацидозом, хиперкалијемјом, лезијом плућа и оштећењем функције бубрега.

Неколико могућих узрока може објаснити оштећење функције бубрега узроковано акутним тровањем глифосатом. Глифосат се излучује мокраћом у непромењеном облику, те може проузроковати директно оштећење тубула. Аутори једне студије наводе да је

акутна тубулска некроза потврђена обдукцијом и да је утврђена већа концентрација глифосата у бубрегу у односу на мозак, јетру и крв [21]. Први описани случај у литератури тешког тубулоинтерстицијског нефритиса потврђен је биопсијом бубрега [22]. Акутна инсуфицијенција бубрега може бити и последица колапса кардиоваскуларног система након гутања глифосата [12]. Вазорелаксација и смањење контрактилности миокарда као последица токсичног дејства самог препарата и појединачно његових компоненти испитивано је на експерименталним животињама [1, 23]. Према подацима из литературе, хипотензија је обично рефрактерна на примену интравенских течности и вазопресорних лекова код тешких и леталних тровања хербицидима који садрже глифосат и сурфактанте [21, 23]. Код приказаног болесника хипотензија је захтевала примену и вазоактивне стимулације, а хемодинамска стабилност је постигнута тек током дијализе. Описана су и два случаја акутне инсуфицијенције бубрега, где аутори нису били у могућности да потпуно искључе хиповолемију као последицу губитка гастроинтестиналних течности код болесника с хипотензијом [12]. Код нашег болесника запажен је благ гастроентеритис, слично као у ранијим студијама [2, 4, 10, 16, 24]. Респираторни поремећаји након тровања глифосатом последица су акутног оштећења плућа, пнеумоније и едема плућа [2]. Код приказаног болесника плућна лезија се манифестовала обостраним застојно-инфламаторним променама, што је успешно санирано применом антибиотске, дезопструктивне и оксигенотерапије. Хиперфузија бубрега, вероватно директно токсично дејство препарата на бубрежни паренхим и развој плућне лезије узроковали су акутну инсуфицијенцију бубрега шест сати након уношења препарата у организам, те је започето постдилуционо лечење применом CVVHDF.

Ефективност дијализних поступака зависи од протока крви и дијализата, особина мембране и одлика токсина (молекуларне масе, степена везаности за протеине и волумена дистрибуције). У литератури су приказани случајеви пероралне интоксикације великом количином глифосата, када је и поред примењене хемодијализе и хемоперфузије наступила смрт болесника [25]. Објављена су четири случаја акутног тровања глифосатом, где је применом хемодијализе код болесника с акутном инсуфицијенцијом бубрега хемодинамски нестабилног стања дошло до потпуног опоравка болесника [12, 13, 21].

Различити су ставови о примени хемодијализе код акутног тровања глифосат-сурфактантом. Неки аутори је не препоручују, јер сматрају да се не уклања сурфактант као примарно токсични агенс због велике молекуларне масе. Међутим, хемодијализа је вероватно делотворна у уклањању глифосата из крви због мале молекуларне масе, али глифосат има нејасну улогу у токсичности и може се брзо излучити ако је функција бубрега очувана [26]. Други аутори закључују да се хемодијализом може уклонити сурфактант и поред велике молекуларне масе или се могу уклонити активни метаболити сурфактанта, мада апсорпција, дистрибу-

ција и елиминација сурфактанта остају као недовољно дефинисани процеси [12].

Ким (Kim) и Голдфарб (Goldfarb) [27] истичу да при акутним тровањима лековима и токсинима изостанак накнадног повећања концентрације растворљиве супстанце у крви након престанка континуиране дијализе (тзв. *rebound* ефекат) потврђује релативно нижи клиренс материје која се дијализира. Ипак, клинички значај избегавања *rebound* ефекта и даље је неизвестан. Аутори препоручују хемодијализу као први избор међу модалитетима дијализне терапије, осим за хемодинамски нестабилне болеснике, мада наглашавају да је ефикасност *CRRT* у лечењу од акутних тровања лековима и токсинима и даље недовољно испитана [27, 28].

Код приказаног болесника избор начина лечења био је рана примена постдијализне *CVVHDF* због могућег утицаја на клиренс сурфактанта и вероватно повећања клиренса токсина. Током примене терапије, која је трајала нешто више од једног дана, постигнута је хемодинамска стабилност болесника, коригован је ацидобазни и електролитни статус уз постепено смањење параметара инсуфицијенције бубрега, што није захтевало понављање дијализног лечења. У акутном тешком тровању глифосат-сурфактантом рана примена континуиране вено-венске хемодијафилтрације уз мере интензивне терапије код хемодинамски нестабилног стања довела је до потпуног опоравка болесника.

ЛИТЕРАТУРА

- Lee HL, Kan CD, Tsai CL, Liou MJ, Guo HR. Comparative effects of the formulation of glyphosate-surfactant herbicides on hemodynamics in swine. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009; 47:651-8.
- Bradberry SM, Proudfoot AT, Vale JA. Glyphosate poisoning. *Toxicol Rev*. 2004; 23:159-67.
- Diamond GL, Durkin PR. Effects of Surfactants on the Toxicity of Glyphosate, with Specific Reference to RODEO. Fayetteville, NY: Syracuse Environmental Research Associates, Inc; 1997.
- Lee HL, Chen KW, Chi CH, Huang JJ, Tasi LM. Clinical presentation and prognostic factors of a glyphosate-surfactant herbicide intoxication: a review of 131 cases. *Acad Emerg Med*. 2000; 7:906-10.
- Aaron CK, Vance MV. Pesticides. In: Marx JA, editor. *Rosen's Emergency Medicine*. St. Louis: Mosby; 2002. p.2187-98.
- Roberts MD, Buckley AN, Mohamed F, Eddleston M, Goldstein AD, Mehrsheikh A, et al. A prospective observational study of the clinical toxicology of glyphosate-containing herbicides in adults with acute self-poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010; 48(2):129-36.
- Talbot A, Ku TS, Chen CL, Li GC, Li HP. Glyphosate levels in acute roundup herbicide poisoning (abstract). *Ann Emerg Med*. 1995; 26(6):117.
- Cartigny B, Azaroual N, Imbenotte M, Mathieu D, Parmentier E, Vermeersch G, et al. Quantitative determination of glyphosate in human serum by ¹H NMR spectroscopy. *Talanta*. 2008; 74(4):1075-8.
- Roberts DM, Buckley NA. Pharmacokinetic considerations in clinical toxicology: clinical applications. *Clin Pharmacokinet*. 2007; 46(11):897-939.
- Talbot AR, Shiao MH, Huang JS, Yang SF, Goo TS, Wang SH, et al. Acute poisoning with a glyphosate-surfactant herbicide ('Roundup'): a review of 93 cases. *Hum Exp Toxicol*. 1991; 10:1-8.
- Jeong WJ, Choi SM, Lee MJ, Choi KH, Park KN, Lee WJ, et al. Prognostic predictors of outcome for poisoning by glyphosate-containing herbicides, based on initial findings in the emergency department. *J Korean Soc Emerg Med*. 2006; 17:630-6.
- Moon JM, Min YI, Chun BJ. Can early hemodialysis affect the outcome of the ingestion of glyphosate herbicide? *Clin Toxicol (Phila)*. 2006; 44:329-32.
- Sampogna RV, Cunard R. Roundup intoxication and a rationale for treatment. *Clin Nephrol*. 2007; 68:190-6.
- Potrebić O, Jović-Stošić J, Vučinić S, Tadić J, Radulac M. Akutno trovanje glifosat-surfaktantom sa neurološkim sekvelama i letalnim ishodom. *Vojnosanit Pregl*. 2009; 66(9):758-62.
- Sawada Y, Nagai Y, Ueyama M, Isotoshi Y. Probable toxicity of surface active agent in commercial herbicide containing glyphosate. *Lancet*. 1988; 1:299.
- Tominack RL, Yang GY, Tsai WJ, Chung HM, Deng JF. Taiwan National Poison Center survey of glyphosate-surfactant herbicide ingestions. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1991; 29:91-109.
- Chen YJ, Wu ML, Deng JF, Yang CC. The epidemiology of glyphosate-surfactant herbicide poisoning in Taiwan, 1986-2007: a poison center study. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009; 47:670-7.
- Jackson JR. Toxicity of herbicide containing glyphosate. *Lancet*. 1988; 1:414.
- Aaron CK, Vance MV. Pesticides. In: Marx JA, editor. *Rosen's Emergency Medicine*. St. Louis: Mosby; 2002. p.2187-98.
- Lee CH, Shih CP, Hsu KH, Hung DZ, Lin CC. The early prognostic factors of glyphosate-surfactant intoxication. *Am J Emerg Med*. 2008; 26(3):275-81.
- Menkes DB, Temple WA, Edwards IR. Intentional self-poisoning with glyphosate-containing herbicides. *Hum Exp Toxicol*. 1991; 10:103-7.
- Yoo SH, Kim BS, Lee HY, Lee JY, Choi JK, Kim YS, et al. Glyphosate induced severe tubulointerstitial nephritis requiring hemodialysis. *Korean J Nephrol*. 2010; 29:158-61.
- Chan YC, Chang SC, Hsuan SL, Chien MS, Lee WC, Kang JJ, et al. Cardiovascular effects of herbicides and formulated adjuvants on isolated rat aorta and heart. *Toxicol In Vitro*. 2007; 21(4):595-603.
- Chang CY, Peng YC, Hung DZ, Hu WH, Yang DY, Lin TJ. Clinical impact of upper gastrointestinal tract injuries in glyphosate-surfactant oral intoxication. *Hum Exp Toxicol*. 1999; 18(8):475-8.
- Stella J, Ryan M. Glyphosate herbicide formulation: a potentially lethal ingestion. *Emerg Med Australas*. 2004; 16:235-9.
- Tominack RL, Pond SM. Herbicides. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, et al. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. New York: McGraw-Hill; 2002. p.1403-5.
- Kim Z, Goldfarb SD. Continuous renal replacement therapy does not have a clear role in the treatment of poisoning. *Nephron Clin Pract*. 2010; 115:c1-6.
- Goodman WJ, Goldfarb SD. The role of continuous renal replacement therapy in the treatment of poisoning. *Semin Dial*. 2006; 19(5):402-7.

Early Continuous Dialysis in Acute Glyphosate-Surfactant Poisoning

Violeta Knežević, Dušan Božić, Ivana Budošan, Dejan Čelić, Aleksandra Milošević, Igor Mitić

Clinic for Nephrology and Clinical Immunology, Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

SUMMARY

Introduction Treating severe acute glyphosate-surfactant poisoning requires intensive therapy including dialysis. Cases of hemoperfusion and hemodialysis use in renal failure induced by herbicide ingestion have been reported in the current medical literature. We present a case report of successful patient treatment with continuous veno-venous hemodiafiltration in acute glyphosate-surfactant poisoning.

Case Outline A 36-year-old male patient attempted suicide by drinking approximately 300 ml of glyphosate-surfactant about an hour before coming to our Clinic. On admittance the patient was somnolent, normotensive, acidotic and hyperkalemic. Six hours after poison ingestion there was no positive response to symptomatic and supportive therapy measures.

The patient became hypotensive, hypoxic with oliguric acute renal failure, so that post-dilution continuous veno-venous hemodiafiltration was started. During the treatment the patient became hemodynamically stable, diuresis was established along with electrolyte and acid-base status correction and a gradual decrease of blood urea nitrogen and creatinine levels. After a single 27.5-hour treatment, clinical condition and renal function parameters did not require further dialysis. Complete recovery of renal function was achieved on the fifth day.

Conclusion Early introduction of continuous veno-venous hemodiafiltration with other intensive therapy measures led to complete recovery in a hemodynamically unstable patient.

Keywords: acute poisoning; glyphosate; herbicides; hemodialysis; continuous dialysis; hemodiafiltration

Примљен • Received: 05/04/2011

Прихваћен • Accepted: 15/03/2012

Породична епидемија криптоспоридијазе у Србији – приказ случаја

Елеонора Гвозденовић^{1,2}, Никола Митровић¹, Зорица Дакић³, Неда Стојковић-Швиртлих^{1,2},
Олга Дуловић^{1,2}

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

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

³Служба за микробиологију, Одсек за паразитологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Криптоспоридијаза је акутна инфективна паразитска болест дигестивног тракта из групе зооноза која се првенствено дијагностикује код имунокомпромитованих особа, код којих изазива тешке проливе. Појединачни случајеви, као и везани случајеви код имунокомпетентних особа ретко се откривају. Обољење код људи могу да изазову хумани, али и животињски сојеви криптоспоридија.

Приказ болесника У децембру 2010. године на преглед се јавила трочлана породица због гастроентеритиса. Разболевали су се један за другим у размаку од два до три дана. Столице су код свих биле ретке, кашасте, без примеса крви и слузи. Сви су имали грчеве у трбуху и болове у мишићима. Ђерка је имала повишену температуру и повраћала прва два дана. Лечени су симптоматском терапијом. Тегобе су се смириле за 10–17 дана. Опште стање болесника је било умерено поремећено. У столицама другоболеог и трећеоболеог доказан је криптоспоридијум. Епидемиолошким анкетом нисмо били у могућности да са сигурношћу претпоставимо шта је био извор инфекције.

Закључак Ово је први опис криптоспоридијазе код имунокомпетентних особа у Србији, што указује на то да је потребно уврстити преглед на криптоспоридије у рутински паразитолошки преглед столица. Имајући у виду размак почетка тегоба, могуће су све комбинације – од тога да су се инфицирали један од другог (најкраћа инкубација) до тога да су се сви инфицирали на истом извору (различите дужине инкубације). Негативан налаз код болесника код којег је узорак узет седмог дана, уз перзистирање пролива, не искључује ову етиологију болести. Услед техничких разлога нисмо били у могућности да одредимо серотип криптоспоридије. Неопходна су даља епидемиолошка испитивања ове болести, јер је јасно да се јавља у нашој популацији.

Кључне речи: криптоспоридијаза; породична епидемија; паразитоза; нитазоксанид

УВОД

Криптоспоридијаза је протозоално обољење гастроинтестиналног тракта које изазивају паразити рода *Cryptosporidium* (*Cryptosporidium* sp.), а манифестује се акутним гастроентеритисом.

Криптоспоридијум је откривен у гастроинтестиналном тракту здравих мишева 1907. године. Убрзо је утврђено да изазива пролив код многих сисара. Инфекције људи, као појединачна обољења, доказане су 1976. године [1, 2]. Од настанка епидемије сиде (синдром стечене имунодефицијенције изазван вирусом хумане имунодефицијенције), почетком осамдесетих година двадесетог века, примећено је да оболели често имају и криптоспоридиозни ентеритис. Код њих се болест испојила продуженим проливом који је угрожавао живот оболелог [3]. Недуго затим откривено је да криптоспоридије могу бити узрочници хидричних епидемија, с обзиром на то да је инфективна ооциста отпорна на средства за пречишћавање воде која се користе за добијање пијаће воде [4]. Највећа досад доказана епидемија догодила се 1993. године у Милвокију, у САД, када

је оболело више од 400.000 људи [5, 6, 7]. Отада се интересовање за криптоспоридије стално повећава. Досад је установљено да је инфекција распрострањена широм света.

Род *Cryptosporidium* (*Cryptosporidium* sp.) припада реду апикомплекса (*Apicomplex*), заједно с паразитима рода плазмодијум (*Plasmodium*) и токсоплазма (*Toxoplasma*). У њега је до данас сврстано 20 врста, од којих су за хуману патологију најзначајнији *C. parvum* и *C. hominis*, који су узрочници обољења људи у више од 90%, укључујући и све досад описане хидричне епидемије. Све врсте криптоспоридија могу инфицирати различите животињске врсте, с тим да једна врста има једног доминантног домаћина по којем је добила име: *C. hominis*, *C. canis*, *C. felis*, *C. suis*, *C. muris*, *C. meleagridis* итд. [8, 9, 10].

Инфекција се првенствено добија од животиња, мада се може пренети и са човека на човека. Преноси се првенствено индиректним путем, водом из базена, загађеним рукама, предметима из околине оболелог и сл., а ређе директним путем. За животиње извор инфекције су оболеле или прездравеле животиње које још излучују паразите. Болест се код животиња испољава благим до

Correspondence to:

Eleonora GVOZDENOVIC
Klinika za infekтивne i
tropske bolesti
Klinički centar Srbije
Bulevar Oslobođenja 16,
11000 Beograd
Srbija
doceleonora@gmail.com

умереним проливом који траје неколико дана. Код младе стоке клиничка слика може бити тежа, испољена великим бројем столица, дехидратацијом и смртним исходом [11]. Криптоспоридије се са животиње на човека најчешће преносе индиректно, а знатно ређе директним контактом [6, 8, 12].

Животни циклус криптоспоридија се одвија само у једном домаћину и још није потпуно разјашњен. Количина прогутаних ооцисти, потребних да изазову болест, релативно је мала (9–30) [13]. Из ооциста се у желуцу или почетном делу танког црева ослобађају инфективни спорозоити, који се везују за епителне ћелије, највероватније преко лецитина, улазе у њих и постају меронти. Меронти улазе у сексуални и асексуални репродуктивни циклус. У асексуалном циклусу настају мерозоити који инфицирају нове епителне ћелије, а у сексуалном настају микрогамети и макрогамети који се спајају и настаје зигот из којег се ослобађају ооцисте. Ооцисте доспевају у столицу и личе се у спољну средину [14]. Репликација се одиграва у паразитофорској вакуоли, која је везана за ћелијску мембрану, што доводи до оштећења ћелије [4].

Инкубација криптоспоридијазе траје од два дана до 28 дана, просечно око седам дана. Код имунокомпетентних особа болест се испољава проливом у виду кашасто-водених столица, без примеса слузи, праћених грчевима црева. Температура може бити умерено повишена или нормална. У почетку болести може бити повраћања. Болест се завршава сама од себе за око недељу-две. Код особа с имуносупресијом болест има продужен ток, манифестује се великим бројем водено-фекулентних столица без тенденције смиривања, што доводи до исцрпљивања оболеле особе, а понекад са смртним исходом. Тежи облик болести може се некада видети и код претходно здравих особа, првенствено деце [15]. Током инфекције стварају се антитела која се могу доказати серолошким методама – *ELISA*. Није истражено колико дуго се ова антитела одржавају, нити да ли су заштитна [16].

С обзиром на распрострањеност узročника у свету, сматра се да је око 30% популације имало некада инфекцију криптоспоридијумом, тј. да је серопозитивно [2].

У Србији је гастроентеритис изазван паразитима рода криптоспоридија дијагностикован код болесника који су имали неки облик имуносупресије, првенствено сиду [17]. Као узрочник пролива код здравих, имунокомпетентних особа није разматран, нити дијагностикован. Циљ овог рада био је да се кроз приказ породичне епидемије криптоспоридијама у Београду укаже на значај ове инфекције у нашој средини код претходно здравих особа.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

У децембру 2010. године на преглед је доведена десетогодишња девојчица која је била на рекреативној настави, али је већ другог дана добила температуру 37,8°C, повраћала два пута у два дана, а затим до-

била пролив у виду ретких, кашастих столица (око пет дневно) праћен грчевима у цревима. Лечена је симптоматски током три дана, а потом је враћена кући јер се пролив није смиривао, мада је била афебрилна. На прегледу девојчица је била доброг општег стања, афебрилна, није била дехидрирана ни интоксигирана, а перисталтика је била убрзана. Током узимања епидемиолошке анамнезе сазнали смо да се мајка разболела два дана пре ћерке, да је имала водене столице, да није имала повишену температуру, да јој столица још није формирана и да осећа „претакање“ у цревима. Отац је такође имао пролив, који је добио четири дана после жене, када је ћерка била одсутна, и да још има тегобе. На прегледу мајка је имала умерено убрзану перисталтику, а остали налази били су нормални, док је код оца трбух био умерено дифузно осетљив на палпацију и убрзану перисталтику (седми дан болести). Тада је одлучено да се свима ураде копрокултура и преглед столице на паразите и криптоспоридијум. Свима је саветована иста симптоматска терапија и пробиотик.

За преглед столице коришћена је формалин-етарска метода концентрације по Ричију (*Ritchie*) за утврђивање концентрације циста протозоа, а размази су фиксирани метилен-алкохолем и бојени модификованом Циљ-Нилсеновом (*Ziehl-Neelsen*) методом.

По добијању резултата постављена је етиолошка дијагноза криптоспоридијазе код ћерке и оца, док је налаз код мајке био негативан.

Све троје су имали болове у мишићима, док су повраћање, малаксалост, повишена температура и губитак апетита забележени само код девојчице. Болест се код све троје завршила потпуним оздрављењем. Мајка је боловала 17 дана, где је првих седам дана имала течне и водене столице, а наредних десет кашасте. Отац и ћерка су боловали по десет дана, од чега су првих пет дана столице биле течне, а затим кашасте. На крају болести мајка је изгубила четири килограма (6,25% укупне телесне тежине), отац пет килограма (6,67%), а ћерка два килограма (9,1%).

Детаљнијом анамнезом сазнали смо да је мајка и раније имала тегобе у виду повремених ретких столица, док отац и ћерка претходно нису боловали, сем од повремених прехлада.

ДИСКУСИЈА

Приказали смо три везана случаја криптоспоридијазе код три претходно здраве особе које припадају истој породици која живи у Београду, у комфортним условима. Код свих се болест завршила потпуним оздрављењем. Чињеница да из столице мајке, која је прва оболела, нису доказане криптоспоридије, могла би се приписати дужем времену протеклом од почетка тегоба до обављања паразитолошког прегледа (седам дана), а неформирана столица у то време и током наредних десетак дана репаративним патохистолошким променама на цревима.

Болест је трајала 10–17 дана и завршила се спонтано, оздрављењем, што је уобичајено за имунокомпетентне особе [2].

Инфекција се догодила у зимском периоду, што је неуобичајено за криптоспоридијазу, јер се у литератури наводи да се болест првенствено јавља током топлих месеци, између јула и септембра [18]. С друге стране, морамо имати на уму да немамо претпоставку шта би могло бити извор инфекције ни након детаљног социоепидемиолошког испитивања: породица живи у Београду, у стамбеном блоку, у комфорним условима, а храну купује на пијаци и у самопослужи. Храна која се једе свежа и неопрана могла би бити извор инфекције [19] будући да су криптоспоридије изузетно отпорне у спољној средини, да су отпорне на неповољне услове и да је довољно неколико ооциста да се инфекција изазове [20]. Ово више добија на значају када се зна да су у нашој земљи јагњад, јарад и свиње значајан потенцијални извор инфекције криптоспоридијама, јер су код 42,1% испитане јагњади, 31,8% јаради и 34,2% свиња пронађене ооцисте у столици [21, 22]. Гледано на тај начин, пијачна храна као извор инфекције могла би да буде прихватљиво објашњење.

Породица има акваријум с рибицама, а у последње време се и рибе окривљују као могући извор инфекције [23]. Нажалост, акваријумску воду није било могуће испитати у нашим условима због техничких разлога. Оболели су држали зимницу у подруму, где је могуће да има мишева, али је мало вероватно да би кисео купус могао бити контаминиран.

У односу на почетак болести, који се десио у размаку од два до три дана, може се претпоставити или да се мајка, која је прва оболела, инфицирала изван куће и пренела инфекцију другим члановима породице, имајући у виду најкраћу инкубацију, или да су се сви инфицирали истовремено с обзиром на могућност различитих дужина инкубације, а разболели у различитом тренутку, што је зависило од количине унетих ооциста и стања њихових црева.

Индиректни пут инфекције, водом, може се искључити, с обзиром на то да су сви негирали купање у базену, контакт с водом из паркова или језера, као и то да је било зимско доба, када су ти контакти ретки. Такође је вода из градског водовода, коју су користили за пиће, искључена као могућност извора инфекције, јер би се тада очекивала епидемија већих размера [5, 6, 7]. Неопходно је знати да су ооцисте криптоспоридијума отпорне на хлор у концентрацијама које се налазе у пијаћој води, а и да их не уклањају дезинфицијенси који се користе у здравственим установама, као што су етил-алкохол, глутаралдехид, повидин-јодид и кватернерне соли амонијума, а уништава их хидроген-пероксид у концентрацији од 6%. Непотребно је наглашавати да стерилизација потпуно уништава ооцисте. Начин чишћења апарата за ендоскопију довољан је за уклањање ооциста, тј. за прекидање ланца инфекције у болничким условима [2].

Досадашња истраживања су потврдила присуство овог паразита у целом свету, на свим континентима

(изузев на Антарктику). Род криптоспоридијум је значајан хумани и патоген различитих животињских врста (сисара, птица, водоземаца, риба). Најмања учесталост инфекције је у развијеним земљама. У Холандији су криптоспоридије узрок гастроентеритиса у 2–3%, у САД у 4,2% [24, 25], а у земљама потсахарске Африке и до 25% [26]. Сматра се да је у земљама у развоју учесталост гастроинтестиналних тегоба које се повезују с криптоспоридијама 5–10% [2]. У Србији досад нису вршена испитивања криптоспоридијазе код људи, тако да се о учесталости ове инфекције и њеном значају у клиничком и епидемиолошком смислу не може говорити.

Проблем инфекције криптоспоридијама се углавном јавља код имунокомпромитованих особа с оштећењем ћелијског имунитета и интерферона гама [16]. Због тога се инфекција најчешће и у најтежем облику јавља код особа с примарном или секундарном имунодефицијенцијом, код особа с различитим врстама малигнитета, након трансплантације органа (нарочито коштане сржи) и у условима малнутриције. Код тих особа се развија болест која се испољава великим бројем водених столица; болест траје дуго, с повременим изгледима за смиривање и поновним погоршањем. Код њих се могу појавити и нетипичне манифестације криптоспоридијазе у виду апендицитиса, панкреатитиса, холангитиса и холециститиса или респираторним тегобама [27].

Код имунокомпетентних особа болест просечно траје око десет дана, али може да траје и до четири недеље. Најизраженије тегобе су у прва 2–4 дана, потом наступа постепено опоравак, али пролив увек траје дуже него код акутног тровања храном, што онемогућава оболелог да дуже време обавља своје свакодневне активности. Болест се најчешће практично увек завршава спонтано, потпуним опоравком болесника. Код малог броја оболелих, за шта разлози још нису прецизно дефинисани, болест поприма тежи клинички облик, с великим бројем столица, дехидратацијом, продуженим током и значајним губитком телесне тежине. Након привидног опоравка, код таквих особа могу настати малапсорпциони поремећаји, код којих треба применити терапију нитазоксанидом (*nitazoxanide*) [28].

Породичне епидемије цревним патогенима нису ретка појава. У истраживању Њумана (*Newman*) и сарадника [29] утврђено је да се породичне епидемије криптоспоридијумом дешавају у 58% случајева оболевања, што је описано у већем броју радова, широм света, укључујући и суседну Хрватску [30, 31]. Код болесника описаних у нашем раду болест је имала лакши клинички облик код два члана (оца и ћерке), док је мајка имала средње тежак облик болести. Тежој клиничкој слици мајке могли су допринети већа инокулациона доза криптоспоридија (чињеница да је она првооболела) или преегзистентно стање гастроинтестиналног тракта. Код све троје забележена је типична клиничка слика криптоспоридијазе. Ни код једног оболелог није било потребе за специфичним лечењем.

Описана три везана случаја криптоспоридијазе указују на то да се ова болест у Србији јавља код претходно здравих људи. Да би се утврдиле инциденција и преваленција обољења, неопходно је обавити сероепидемиолошка истраживања у циљним популацијама, али и у општој популацији, с обзиром на сазнање о раширености ове инфекције код стоке. Такође је потребно у стандардну процедуру испитивања пролива уврстити и испитивање на криптоспоридијум. Треба знати да

она постоји на нашем терену, не само код болесника с различитим облицима имунодефицијенције као досад, већ и код претходно здравих, имунокомпетентних особа. Посебна пажња требало би да се посвети испитивању воде за пиће с обзиром на отпорност на уобичајене дезинфицијенсе. И, на крају, веома нам је жао што нисмо били у стању да одредимо сој криптоспоридије, што се надамо да ће у неким каснијим истраживањима бити могуће.

ЛИТЕРАТУРА

1. Naime FA, Burek JD, Page DL, Holscher MA, Yardley JH. Acute enterocolitis in a human being infected with protozoan *Cryptosporidium*. *Gastroenterology*. 1976; 70(4):592-8.
2. White C. *Cryptosporidium* species. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p.3547-60.
3. Current WL, Reese NC, Ernst JV, Bailey WS, Heyman MB, Weinstein WM. Human cryptosporidiosis in immunocompetent and immunodeficient persons: Studies of an outbreak and experimental transmission. *N Engl J Med*. 1983; 308(21):1252-7.
4. Keusch GT, Hamer D, Joe A, Kelley M, Griffiths J, Ward H. *Cryptosporidia – who is at risk?* *Schweiz Med Wochenschr*. 1995; 125(18):899-908.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Communitywide *Cryptosporidiosis* Outbreak – Utah, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008; 57(36):989-93.
6. Zhou L, Singh A, Jiang J, Xiao L. Molecular surveillance of *Cryptosporidium* spp. in raw wastewater in Milwaukee: implications for understanding outbreak occurrence and transmission dynamics. *J Clin Microbiol*. 2003; 41(11):5254-7.
7. MacKenzie WR, Hoxie NJ, Proctor ME, Gradus MS, Blair KA, Peterson DE, et al. A massive outbreak in Milwaukee of *Cryptosporidium* infection transmitted through the public water supply. *N Engl J Med*. 1994; 331(3):161-7.
8. Fayer R, Morgan U, Upton SJ. Epidemiology of *Cryptosporidium* transmission, detection and identification. *Int J Parasitol*. 2000; 30(12-13):1305-22.
9. Fayer R. Taxonomy and species delimitation in *Cryptosporidium*. *Exp Parasitol*. 2010; 124(1):90-7.
10. Hunter P, Thompson RC. The zoonotic transmission of *Giardia* and *Cryptosporidium*. *Int J Parasitol*. 2005; 35(11-12):1181-90.
11. Constable P. *Cryptosporidiosis*. In: Kahn C, editor. *The Merck Veterinary Manual*. 9th ed. Available from: <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/21207.htm&word=cryptosporidiosis>.
12. Chalmers RM, Giles M. Zoonotic cryptosporidiosis in the UK – challenges for Control. *J Appl Microbiol*. 2010; 109(5):1487-97.
13. Lerner KL, Lerner BW, editors. *World of Microbiology and Immunology*. Farmington Hills: Gale Group; 2003.
14. Laurent F, McCole D, Eckmann L, Kagnoff M. Pathogenesis of *Cryptosporidium parvum* infection. *Microbes Infect*. 1999; 1(2):141-8.
15. Ochoa TJ, Salazar-Lindo E, Cleary TG. Management of children with infection-associated persistent diarrhoea. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2004; 15(4):229-36.
16. Petry F, Jakobi V, Tessema TS. Host immune response to *Cryptosporidium parvum* infection. *Exp Parasitol*. 2010; 126(3):304-9.
17. Ranin J, Salemović D, Brmbolić B, Mišić S, Jevtović Dj. Kriptosporidijalni enteritis kod pacijenata sa sindromom stečene imunodeficijencije (AIDS) u Jugoslaviji. *Arch Gastroenterohepatol*. 1997; 16(1):2-4.
18. Yodr JS, Beach MJ. *Cryptosporidiosis* surveillance – United States, 2003-2005. *MMWR Surveill Summ*. 2007; 56(7):1-10.
19. Smith HV, Caccio SM, Cook N, Nichols RA, Tait A. *Cryptosporidium* and *Giardia* as foodborne zoonoses. *Vet Parasitol*. 2007; 149(1-2):29-40.
20. DuPont HL, Chappell CL, Sterling CR, Okhuysen PC, Rose JB, Jakubowski W. The infectivity of *Cryptosporidium parvum* in healthy volunteers. *N Engl J Med*. 1995; 332(13):855-9.
21. Mišić Z, Katić-Radivojević S, Kulišić Z. *Cryptosporidium* infection in lambs and goat kids in Serbia. *Acta Vet (Beogr)*. 2006; 56(1):49-54.
22. Mišić Z, Katić-Radivojević S, Kulišić Z. *Cryptosporidium* infection in nursing, weaning and post-weaned piglets and sows in the Belgrade district. *Acta Vet (Beogr)*. 2003; 53(5-6):361-6.
23. Ryan U. *Cryptosporidium* in birds, fish and amphibians. *Exp Parasitol*. 2010; 124(1):113-20.
24. de Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, van Leeuwen NJ, Vinje J, van Duynhoven YT. Etiology of gastroenteritis in sentinel general practices in The Netherlands. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(3):280-8.
25. Amin OM. Seasonal prevalence of intestinal parasites in the United States during 2000. *Am J Trop Med Hyg*. 2002; 66(6):799-803.
26. Tumwine JK, Kekitiinwa A, Nabukeera N, Akiyoshi DE, Rich SM, Widmer G, et al. *Cryptosporidium parvum* in children with diarrhea in Mulago Hospital, Kampala, Uganda. *Am J Trop Med Hyg*. 2003; 68(6):710-5.
27. Hunter PR, Nichols G. Epidemiology and clinical features of *Cryptosporidium* infection in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15(1):145-54.
28. Cacciò SM, Edoardo P. Advances in the epidemiology, diagnosis and treatment of cryptosporidiosis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006; 4(3):429-43.
29. Newman RD, Zu SX, Wuhib T, Lima AA, Guerrant RL, Sears CL. Household epidemiology of *Cryptosporidium parvum* infection in an urban community in Northeast Brazil. *Ann Intern Med*. 1994; 120(6):500-5.
30. Ribeiro CD, Palmer SR. Family outbreak of cryptosporidiosis. *Br Med J*. 1986; 292(6517):377.
31. Pandak N, Željka K, Cvitković A. A family outbreak of cryptosporidiosis: probable nosocomial infection and person-to-person transmission. *Wien Klin Wochenschr*. 2006; 118(15-16):485-7.

Family Outbreak of Cryptosporidiosis in Serbia: Case Report

Eleonora Gvozdenović^{1,2}, Nikola Mitrović¹, Zorica Dakić³, Neda Stojković-Švirtlih^{1,2}, Olga Dulović^{1,2}

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

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

³Service for Microbiology, Department of Parasitology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Cryptosporidiosis is an acute infectious parasitic disease of the gastrointestinal tract, considered as zoonosis underestimated in immunocompetent population. The pathogen is primarily the cause of devastating diarrhea in AIDS patients. Solitary cases and small outbreaks in immunocompetent persons are rarely discovered. There is also a human strain of cryptosporidium.

Case Outline In December 2010, we examined three family members among whom each successively developed acute gastroenteritis. Their stools were liquid, light brown, without mucus or blood. All of them had abdominal cramps and generalized muscle pains. The daughter had fever and vomited during the first two days. The patients were administered symptomatic therapy. Complaints resolved after 10–17 days, with general condition moderately changed. Cryptosporidium was confirmed in the stool of patients who were second and third to contract the disease. We presumed that the first person released pathogen

before the time of examination, although she still had diarrhea. All of them recovered completely. By epidemiologic survey we were unable to presume with certainty the source of infection.

Conclusion This is the first description of cryptosporidiosis in immunocompetent individuals in Serbia, which proves that it is present in our country, and that search for it should be included into a routine parasitological check-up of stool. Taking into account the distance in onset time complaints, all combinations are possible; from infection among family members (shortest incubation period) to family members infected from an identical source (different incubation period). Negative finding of the sample collected on the 7th day from the beginning of symptoms does not exclude the diagnosis in this particular situation. Further epidemiologic studies of this disease are necessary as it is clear that it exists in our population. At that moment we were unable to do typization.

Keywords: cryptosporidiosis; family outbreak; parasitosis; nitazoxanid

Примљен • Received: 02/03/2011

Прихваћен • Accepted: 09/05/2011

Foramina parietalia permagna – приказ случаја

Слободан Николић, Владимир Живковић, Вељко Страјина

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Морфолошке варијације костију лобање нису, у принципу, за специјалисте судске медицине посебно интересантне док год се с њима не сретну у практичном раду. Један од бенигних облика аномалије *cranium bifidum* јесте и тзв. *foramina parietalia permagna*.

Приказ случаја Приказан је случај осамдесетогодишње жене. Обдукцијом је, као узгредни налаз, установљена бенигна аномалија темених костију, *foramina parietalia permagna*, која је током живота била потпуно асимптоматска. Ова бенигна аномалија темених костију препозната је током обдукције и поред одмаклог животног доба покојнице.

Закључак Урођена бенигна аномалија темених костију у виду *foramina parietalia permagna* релативно је ретка и обично се дијагностикује код деце. У практичном раду лекар треба да препозна и растумачи постојање ове аномалије. Она може бити праћена различитим симптомима, може бити један од знакова у неким синдромима, али и потпуно асимптоматска, као у приказаном случају. Постојање ове аномалије у практичном форензичком раду понекад може користити у идентификацији непознате или нестале особе.

Кључне речи: *foramina parietalia permagna*; темена кост; урођене аномалије; форензичка патологија

УВОД

У форензичкој патологији више се посвећује пажња евентуално постојећим преломима костију лобање него њиховим морфолошким особинама и варијацијама. Ипак, треба знати које урођене аномалије костију лобање постоје и како оне изгледају, да би се током обдукције и препознале. Једна од урођених бенигних аномалија костију лобање јесу и отвори на теменим костима – *foramina parietalia permagna*.

Овом приликом приказујемо случај где је, као узгредни налаз, обдукцијом установљено постојање ове бенигне аномалије темених костију.

ПРИКАЗ СЛУЧАЈА

Реч је о жени старој 80 година која је последњих месеци живота лечена због слабости десне половине тела услед инфаркта великог мозга, најпре стационарно, а потом и амбулантно. Последњих месец дана живота провела је код куће, иако јој је било препоручено болничко лечење на геријатријском одељењу. Због наглог поремећаја свести, пребачена је у болницу. До пријема у болницу жена је већ била у стању најдубље коме, што је потврђено и иницијалним неуролошким прегледом. Интернистичким прегледом установљени су хипотензија, тахикардија и диспнеа. Урађене анализе крви показале су уобичајене вредности, сем благе хипергликемије и благог повећања броја леукоцита. СТ снимак главе показао је веће исхемијско жариште у темпоропаријетал-

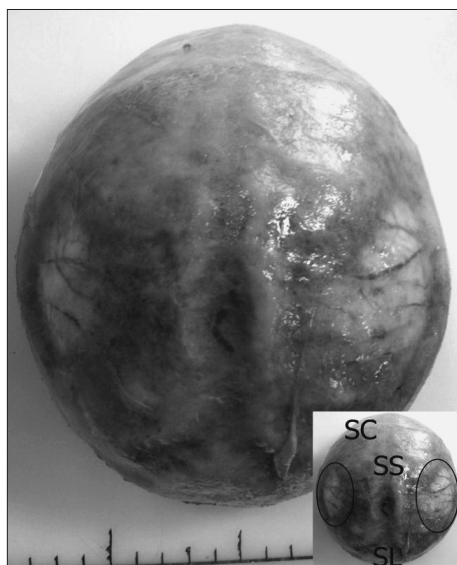
ном подручју леве хемисфере великог мозга, у подручју иригације средње церебралне артерије, као и редуктивне промене ткива мозга. И поред предузетих мера лечења, болесница је умрла око пет сати након пријема. Према хетероанамнестичким подацима, патила је од коронарне болести срца, а више од двадесет година раније оперисала је чир на желуцу. Следећег дана урађена је судскомедицинска обдукција, јер је болесница умрла у периоду крајем од 24 сата по пријему у болницу.

Обдукцијом је установљено да је жена била слабо развијене остеомускулатурне грађе, да је тело било дужине 166 cm и процењене тежине од око 50 kg. Спољашњим прегледом тела установљени су стари ожиљак од операције желуца, мањи декубитус у крсном пределу, као и трофичне промене и едем коже обеју потколеница. Унутрашњим танатолошким прегледом потврђен је клинички установљен инфаркт леве половине великог мозга у темпоропаријеталном подручју, као и атрофија мозга васкуларног порекла. Установљени су и: генерализоване тешке атеросклеротске промене на свим крвним судовима, блага хипертрофија срчаног мишића (тежина срца је била 330 g), мањи едем плућа и почетна хипостатска пнеумонија (укупна тежина плућа била је 900 g), бенигна нефросклероза и инволутивне старачке промене на свим органима. У дубоким венама потколеница уочени су тромби. Непосредни узрок смрти установљен обдукцијом био је масивна тромбоемболија плућа.

Као узгредни налаз, утврђене су урођене бенигне аномалије темених костију – *fora-*

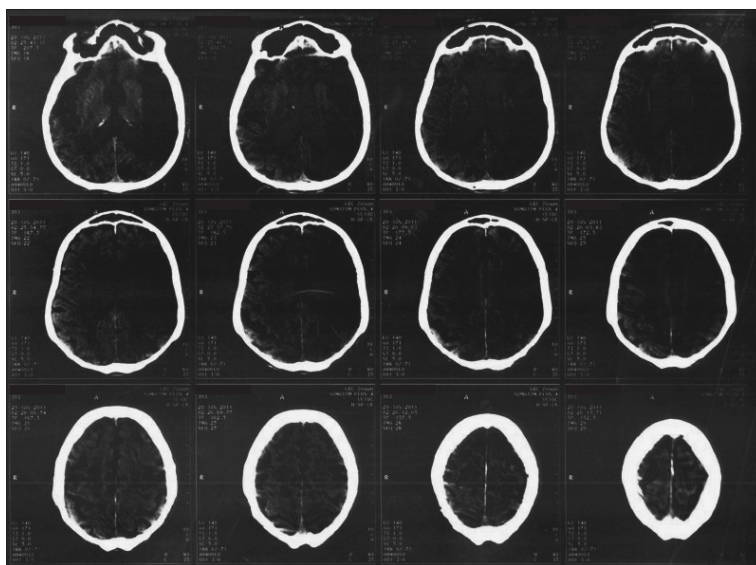
Correspondence to:

Slobodan NIKOLIĆ
Institut za sudsku medicinu
Deligradska 31a, 11000 Beograd
Srbija
bobanvladislav@yahoo.com;
slobodan.nikolic@mubg.ac.rs



Слика 1. Спољашња страна калварије
Figure 1. View of the skull – external surface

SC – sutura coronaria; SS – sutura sagitalis;
SL – sutura lambdoidea



Слика 2. CT снимак главе покојнице
Figure 2. Head computed tomography of the deceased

mina parietalia permagna. У задњим деловима темених костију, ближе средњој линији главе, темене су кости биле врло истањене и провидне. Ова истањена су била овалног облика, уздужног пречника од око 5,5 cm и попречног од око 3,5 cm, симетрично постављена, с мање јасном границом према осталом делу темених костију (Слика 1). Како је тврда можданица (*dura matris*) била потпуно срасла и неодвојива од костију лобање, на овим местима истањена темених костију јасно су се видели крвни судови – огранци средње можданичне артерије између листова тврде можданице. Калцификована и задебљала тврда можданица потпуно је прекривала ове некадашње отворе на теменим костима, а њена спољашња страна потпуно је била срасла и стопљена с њиховим некадашњим ивицама, тако да су урођени аномални отвори на теменим костима (*foramina parietalia permagna*) били мање јасно ограничени. Делови темених костију у задњем делу међусобног споја, као и на споју с потиљачном кости, били су задебљали, са спољашње стране калварије неравне и таласасте површине. Међутемени шав у предњем делу, као и шав између темених костију и чеоне кости, били су уобичајеног изгледа. Уздужни максимални промер крова лобање био је 143 mm, а попречни 131 mm. Дебљина костију крова лобање на местима обдукционог пресека костију калварије била је 4–8 mm.

ДИСКУСИЈА

Као анатомска варијација, у задњегорњем делу темених костију, упоље од средње линије главе и изнад ламбдоидног шав, могу да постоје отвори (*foramina parietalia*), кроз које пролазе Санторинијеве темене емисарне вене (*vv. emissariae parietaliae*). То су кратке венске спојнице, анастомозе између горњег сагиталног синуса (*sinus sagittalis superior*) и вена на површини

главе. Ови отвори су најчешће једнострани, непарни или парни, исте или неједнаке величине, пречника неколико милиметара [1, 2, 3], а јављају се код 60-70% популације [4-7]. Понекад су отвори у пречнику већи од 5 mm, обострани, симетрично постављени и ретко садрже емисарне вене. Тада говоримо о тзв. *foramina parietalia permagna* или *fenestrae parietales symmetricae*. Сматра се да ови већи отвори на теменим костима настају као урођена, најчешће бенигна, аномалија због неправилности у процесу осификације темених костију [5, 6, 8, 9]. Заостају током осификације темених костију и смањују су током раста детета. Њихова локализација је типична, симетрично су постављени, заобљених ивица, прекривени фиброзном опном коју највећим делом чини тврда можданица, као и нормалним ткивом поглавине [2, 5]. Ову урођену аномалију први је описао Ланцизи 1707. године [10]. Учесталост ове аномалије је 1:15000-25000 [5, 11, 12].

Положај, облик и величина *foramina parietalia permagna* у нашем приказаном случају били су типични. Отвори су били прекривени већ калцификованом задебљаном опном која се стапала с ивицом отвора на теменим костима, тако да њихова граница према очуваном делу кости није била најјаснија. Задебљања костију у околини међутемених сутуре и сутуре темених костију с потиљачном могле су да укажу и на раније постојање неких од акцесорних преинтерпаријеталних или интерсугитарних костију, али се то није могло разазнати. На CT снимку главе урађеном током лечења места где су биле урођени аномални отвори на теменим костима нису препознати (Слика 2). Код деце се места ових аномалних отвора на теменим костима виде много јасније на CT снимцима, јер су отвори још с јасним заобљеним ивицама, а тврда можданица обично још није потпуно срасла и стопила се с теменим костима [9, 13].

Већ се дуго зна да је ова аномалија наследна. Голдсмит (*Goldsmith*) [14] је описао ову аномалију код

шеснаест чланова једне породице, кроз пет генерација, па се ова појава и назива по презимену ове породице – енгл. *Catlin mark* („знак Кетлинових“). Ако су ови отвори на теменим костима изолована појава, онда су најчешће последица мутација гена *MSX2* [15, 16] – *foramina parietalia-1*, или гена *ALX4* [16, 17] – *foramina parietalia-2*. Ови отвори могу бити удружени с неким другим аномалијама лобање [9, 18, 19, 20] или вида нпр. [13]. Понекад се на месту ових отвора формирају менингоцеле или енцефалоцеле, могу бити праћене и венским интракранијалним малформацијама, па све ово може бити удружено и с нападима епилепсије или менталном ретардацијом [3, 9, 21].

У приказаном случају ова урођена аномалија темених костију није била праћена никаквим другим урођеним интракранијалним или другим аномалијама, нити је болесница боловала од епилепсије или неког другог неуролошког или психијатријског обољења. Болесница није имала живих ближих сродника, тако да се није мо-

гло утврдити да ли је још неко у породици имао овакву урођену асимптоматску аномалију темених костију.

У приказаном случају као узредни налаз установљене су урођене бенигне аномалије темених костију (*foramina parietalia permagna*) код особе која је доживела дубоку старост. Учесталост ове појаве је релативно мала, а код старијих особа теже је видљива због калцификавања опне која прекрива ове отворе на теменим костима. Треба знати и да се ова појава јавља у различитим облицима. У практичном раду лекар судске медицине треба да препозна и растумачи различите урођене аномалије костију лобање, па и ове.

НАПОМЕНА

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Šljivić B. Glava i vrat. 5th ed. Beograd – Zagreb: Medicinska knjiga; 1976.
2. Fein JM, Brinker RA. Evolution and significance of giant parietal foramina. Report of five cases in one family. *J Neurosurg.* 1972; 37:487-92.
3. Reddy AT, Hedlund GL, Percy AK. Enlarged parietal foramina: association with cerebral venous and cortical anomalies. *Neurology.* 2000; 54:1175-8.
4. Robinson R. Congenital perforation of the skull in relation to the parietal bone. *J Neurosurg.* 1962; 19:153-8.
5. Lodge T. Developmental defects in the cranial vault. *Br J Radiol.* 1975; 48:421-34.
6. Pang D, Lin A. Symptomatic large parietal foramina. *Neurosurgery.* 1982; 11:33-7.
7. Keskil S, Gozil R, Calguner E. Common surgical pitfalls in the skull. *Surg Neurol.* 2003; 59:228-31.
8. Preis S, Engelbrecht V, Lenard HG. Aplasia cutis congenita and enlarged parietal foramina (Catlin marks) in a family. *Acta Paediatr.* 1995; 84:701-2.
9. Mupparapu M, Binder RE, Duarte F. Hereditary cranium bifidum persisting as enlarged parietal foramina (Catlin marks) on cephalometric radiographs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006; 129:825-8.
10. Cave A. Two cases of congenitally enlarged parietal foramina. *J Anat.* 1948; 63:172-4.
11. Currarino G. Normal variants and congenital anomalies in the region of the obelion. *AJR Am J Roentgenol.* 1976; 127:487-494.
12. Fernandez G, Hertzberg BS. Prenatal sonographic detection of giant parietal foramina. *J Ultrasound Med.* 1992; 11:155-7.
13. Tubbs SR, Doughty K, Oakes JW, Wellons JC. Duane's syndrome and giant parietal foramina. *Pediatr Neurol.* 2004; 30:75-6.
14. Goldsmith W. The Catlin mark – the inheritance of an opening in parietal bone. *J Hered.* 1922; 13:69-71.
15. Wu YQ, Badano JL, McCaskill C, Vogel H, Potocki L, Shaffer LG. Haploinsufficiency of *ALX4* as a potential cause of parietal foramina in the 11p11.2 contiguous gene-deletion syndrome. *Am J Hum Genet.* 2000; 67:1327-32.
16. Wuyts W, Cleiren W, Homfray T, Rasore-Quartino A, Vanhoenacker F, Van Hul W. The *ALX4* homeobox gene is mutated in patients with ossification defects of the skull (*foramina parietalia permagna*, OMIM 168500). *J Med Genet.* 2000; 37:916-20.
17. Shaffer LG, Hecht JT, Ledbetter DH, Greenberg F. Familial interstitial deletion 11(p11.12p12) associated with parietal foramina, brachymicrocephaly, and mental retardation. *Am J Med Genet.* 1993; 45:581-3.
18. Mendoza-Londono R, Lammer E, Watson R, Harper J, Hatamochi A, Hatamochi-Hayashi S, et al. Characterization of a new syndrome that associates craniosynostosis, delayed fontanel closure, parietal foramina, imperforate anus, and skin eruption: CDAGS. *Am J Hum Genet.* 2005; 77:161-8.
19. Chih-Ping C. Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2008; 47:276-82.
20. Valente KD, Valente M. Epilepsy in one family with parietal foramina: an incidental finding? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75:1648-9.
21. Gupta SN, Brook B, Rishikesh R. Parietal bone defect: diagnosis and neurologic associations. *Pediatr Neurol.* 2008; 39:40-3.

Foramina Parietalia Permagna: Case Report

Slobodan Nikolić, Vladimir Živković, Veljko Strajina

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

SUMMARY

Introduction In forensic autopsy, pathologists are not particularly interested in the anatomical morphological variations of the skull bones, especially if those variations are not very frequent. Foramina parietalia permagna are developmental benign anomalies resulting from large ossification defects of the parietal bone.

Case Outline Herein was presented a case of 80-year-old female, whose autopsy revealed congenital defect of parietal bones – enlarged parietal foramina. These defects were capped by a fibrous membrane and covered by normal scalp. This condition was

completely asymptomatic. Despite the fact that the deceased was very old, the giant parietal foramina were recognized.

Conclusion The forensic pathologist must know how to recognize morphological variations of the skull bones, such as foramina parietalia permagna despite their rare occurrence. This benign anomaly could be associated with anomalies of cerebral venous development and cortical infolding, or asymptomatic as in the presented case. This anomaly of parietal bones could be a useful tool in the identification of forensic cases.

Keywords: foramina parietalia permagna; parietal bone; congenital malformations; forensic pathology

Примљен • Received: 19/05/2011

Прихваћен • Accepted: 09/06/2011

Factors Influencing the Choice of Prescribed Hearing Aid

Ljubica Živić¹, Danijela Živić²

¹ENT Clinic, Clinical Center, Kragujevac, Serbia;

²Medical Faculty, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

SUMMARY

In our paper we would like to emphasize the complexity of hearing aid prescription process. It is connected to a series of factors which impact the choice of hearing aid; type of hearing loss, degree of hearing loss according to the average hearing threshold expressed within the range from 500 Hz to 4000 Hz on a tonal audiogram, audiometric curve configuration, speech discrimination ability, patients' age at which the hearing impairment occurred, time elapsed between the occurrence of hearing impairment and prescription of a hearing aid, patients' age, physical and mental health and their cognitive function, anatomical characteristics of the auricle and external auditory canal, patient and parent motivation, cosmetic factors, financial abilities, cooperation with hearing aids manufacturers. This paper is important for everyday practice and can be used as a kind of guideline to the hearing aid prescription process.

Keywords: hearing loss; hearing aids; prescription process

INTRODUCTION

Hearing loss represents a huge medical, social and economic problem of developed countries and particularly developing countries. Around 600 million people are affected by this disability. According to the World Health Organization, hearing loss takes fifteenth place among all disorders affecting the human population [1, 2]. People with hearing impairments have problems in auditory/oral communication or when they watch TV and listen to the radio. A noisy environment is another particular problem for them. They become easily tired and irritated as a result of making constant effort to hear well. In addition, there are other problems such as buzzing (tinnitus), vertigo and balance disorders [3, 4]. A person with a hearing loss is prescribed a hearing aid to intensify the sound information. Today, due to the technical development, there are various kinds of hearing aids. There are conventional non-surgical hearing aids, for example, behind-the-ear, aural or canal hearing aids, or hearing aids in the form of a pair of glasses, or, in the past, pocket hearing aids. There is also a wide range of implantable hearing aids which are surgically implanted, such as BAHA, cochlear implants, middle ear implants and brainstem implants. This diversity of hearing aids is good because it provides the opportunity to achieve good results in different types of hearing loss. However, patients expect from a hearing aid mostly to provide more natural hearing and at the same time not to be seen. Therefore, they forget the fact that certain factors impact the choice of a hearing aid [5].

Prescribing a hearing aid

When prescribing a hearing aid, we should pay attention to the following factors:

- Degree and type of hearing loss;
- Degree of hearing loss according to the average hearing threshold expressed within the range from 500 Hz to 4000 Hz on a tonal audiogram;
- Audiometric curve configuration;
- Speech discrimination ability;
- Patients' age at which the hearing impairment occurred;
- Time elapsed between the occurrence of hearing impairment and prescription of hearing aid;
- Patients' age, physical and mental health and their cognitive function;
- Anatomical characteristics of the auricle and external auditory canal;
- Patient and parent motivation;
- Cosmetic factors;
- Financial abilities;
- Cooperation with hearing aids manufacturers.

Degree and type of hearing loss

Hearing aids are primarily indicated for sensorineural hearing impairments. They are also indicated for conductive and mixed impairments where surgeries did not result in hearing improvement, as desired [6, 7].

Correspondence to:

Ljubica ŽIVIĆ
ENT Clinic
Clinical Center Kragujevac
Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac
Serbia
djz-orld@eunet.rs

Degree of hearing loss according to the average hearing threshold expressed within the range from 500 Hz to 4000 Hz on a tonal audiogram

As criteria for considering efficiency of hearing aid implementation, we normally use the level of the approximate threshold obtained by tonal liminar audiometry for the four frequencies: 500, 1000, 2000 and 4000 Hz [8].

Based on this, we can distinguish:

- Mild hearing loss 20 to 40 dB, where the patient is disabled to hear and understand silent speech as well as speech in noisy environments;
- Moderate hearing loss from 45 to 65 dB, where hearing is tiring and speech is with articulation errors. Here a hearing aid with adequate adjustments is needed;
- Severe hearing loss from 70 to 85 dB, where a hearing aid is essential for auditory communication. If this is the case with a child, the speech cannot be developed naturally. And even if the speech has been developed, it can be annulled;
- Very profound hearing loss over 90 Hz where cochlear implant insertion is indicated, especially in children [9].

Audiometric curve configuration

The appearance of the audiometric curve was important for hearing aids used earlier. The most difficult one for amplifying was a steeply descending audiometric curve. Nowadays, due to modern technology, especially programmable and digital hearing aids, the appearance of the audiometric curve is less important [10].

Speech discrimination ability

Speech discrimination ability is decreasing due to reduced audibility, sound energy distortion as a result of high-frequency hearing loss, weak central processing of auditory signals and impaired cognitive function of a patient [11]. Hearing aid implementation gives better results in cases with higher speech discrimination score. The speech discrimination score (SDS) is the percentage of words correctly identified. In principle, it is better in cases of conductive impairments. Therefore, this is one of the reasons why patients with conductive partial hearing loss react well to auditory amplification [12].

Concerning sensorineural hearing impairments, modern technology can only correct reduced audibility, whereas it cannot influence other factors. Binaural amplification contributes to better speech discrimination although the patients with an asymmetrical speech discrimination score decide on monaural amplification [13].

Patients' age when hearing impairment occurred

Patients' age when hearing impairment occurred and the time elapsed before prescribing a hearing aid influence the

adaptation period for the hearing aid. If the impairment occurred during the prelingual phase in children, it is essential to conduct a great deal of research in order to determine the exact degree of hearing loss and a habilitation program for speech development [14]. Equally important is the period elapsed from the moment of hearing loss to the moment of hearing aid prescription. If the period is shorter, the results of hearing aid implementation are better and vice versa. Physical and mental health as well as cognitive function may also influence the choice of a hearing aid and the results of its implementation [15]. The most common disadvantages in hearing aid implementation which patients complain about are problems with hearing in noisy environments and inconvenience caused by high tones. The hearing aid intensifies sound information, improves intelligibility, but will not always make speech understandable. Auditory training, lip reading and other pieces of advice can help to achieve the maximum effect [16].

Anatomical characteristics of the auricle and external auditory canal

Anatomical characteristics of the auricle and external auditory canal also influence the choice of a hearing aid. The disadvantage of the auricle or a small auricle makes wearing a BTE hearing aid impossible. In addition, changes in the external auditory canal – atresia, anatomical variations and suppuration influence the choice of canal hearing aid [17].

PATIENT AND PARENT MOTIVATION

The patient's motivation to wear a hearing aid is also an important factor. In regard to children, the parent's attitude is of great importance, whereas in the case of adults, it has to do with hearing aid options. In contact with patients, it is very important, above all, to explain the necessity of wearing a hearing aid in order to make communication possible [18].

Cosmetic factors

Appearance, especially the position of hearing aid application, is very important for a patient. In our country, the influence of social surroundings is still great. Therefore, afraid of being mocked and humiliated by their surroundings, a large percentage of patients avoid wearing hearing aids. When it comes to children, the first demand of patients and their parents as well, is whether and how much a hearing aid will be visible and noticeable.

Whether one or two hearing aids?

This is a very commonly asked question. Binaural stimulation has its own advantages because it eliminates 'head



Figure 1. In-channel hearing aid and the original position of extracted foreign objects from the external auditory canal of the second patient



Figure 2. In-channel hearing aid and the original position of extracted foreign objects from the external auditory canal of the second patient

shadow effect' and dynamic range of listening is greater. Additionally, it improves depth perception and sound localization; it contributes to a better understanding of speech in noisy environments. In our country, binaural stimulation is obligatory in children up to age 18 [19, 20].

Financial abilities

It is obvious that hearing aid prices are very important. As a rule, quality depends on price. In our country, social insurance started providing digital BTE hearing aids three months ago. Patients pay an additional fee of 10 percent of a hearing aid price. Children up to age 18, as well as obligatory aspects of health protection, are provided with free hearing aids [21].

Cooperation with hearing aids manufacturers

Cooperation with hearing aids manufacturers implies a constant control of a patient by an ENT specialist. Also, the ENT specialist must be consulted about any change on a hearing aid or individual olives, in terms of insertion of some parts into the aid. Otherwise, it may lead to the following consequences that we have encountered so far in our work.

We had a case of a 5-year-old patient whose olives had to be changed. The girl wore hearing aids due to the hear-

ing loss as the consequence of meningitis she developed when aged 2 years. When her mother tried to change the olives and put them into the external auditory canal, the child burst out crying and blood appeared. Later at the medical check-up at our clinic, we discovered that the metal part from the olive had been stuck into the tympanic membrane and caused its rupture (Figure 1) [22].

Here is another example of a patient who was wearing a canal hearing aid. He had been treated unsuccessfully at some other institution for two months. Only when he came to our clinic for a medical check-up, we discovered that the ear canal was swollen and the skin macerated. After a detailed cleanup of the external ear canal, we discovered the presence of some plastic parts in the detritus of the canal. On several occasions, the patient contacted the hearing aid store for help. He later explained that whenever he had gone there, something had been inserted into the aid. It turned out that each time those parts had remained in the canal. We extracted a total of 7 plastic parts (Figure 2).

CONCLUSION

Hearing aids are prescribed to persons with impaired hearing in the aim to intensify sound information and communication possibilities. In the prescribing process numerous factors must be considered. This paper is important for everyday practice and can be used as a guideline in the hearing aid prescription process.

REFERENCES

1. Živić Dj, Živić Lj. Buka, slušni zamor i impedancmetrija. Monografija. Kragujevac: Medicinski fakultet; 2001.
2. Živić Dj, Živić Lj. Comparative analysis of reaction to sound stimulation of premature and full term babies during the first days after birth. 4th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery, Berlin, Abstract book. 2000; 247-55.
3. Živić Lj, Živić Dj. Registrovanje slušnog zamora. Acta Otorhinolaringologica Serbica, 2002; (2-3):1053-6.
4. Živić Lj, Ignjatović S, Terzić N, Jakovljević LjV, Živić D. Uporedna analiza audiometrijskih i impedancmetrijskih nalaza kod radnika izloženih dejstvu industrijske buke različitog vremenskog trajanja. Vojnosanit Pregl. 2010; 67(3): 229-35.
5. Zakis JA, McDermott HJ, Dillon H. The design and evaluation of a hearing aid with trainable amplification parameters. Ear Hear. 2007; 28(6):812-30.

6. Živić LJ, Živić DJ, Stojanović S. Impedancemetry. *Medicus*. 2004; 5(2):36-40.
7. Živić LJ, Živić DJ, Stojanović S. Nagli gubitak sluha – naša iskustva u lečenju vazoaktivnim sredstvima. *Srp Arh Celok Lek*. 2008; 136(3-4):91-4.
8. Metselaar M, Maat B, Verschuure H, Dreschler AW, Fenstra L. Comparative studies on hearing selection and fitting procedures: a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008; 265:21-9.
9. Gatehouse S, Noble W. The speech, spatial and qualities of hearing scale (ssq). *Int J Audiol*. 2004; 43:85-9.
10. Trine TD, Tasell D. Digital hearing aid design: fact vs. fantasy. *Hear J*. 2002; 55(2):36-42.
11. Moore BCJ, Stainsby TH, Alcantara JL, Kuhn V. The effect on speech intelligibility of varying compression time constants in a digital hearing aid. *Int J Audiol*. 2004; 43:300-409.
12. Marriage JE, Moore BCJ, Alcantara JL. Comparison of three procedures for initial fitting of compression hearing aids. III. Inexperienced experienced users. *Int J Audiol*. 2004; 43:198-210.
13. Litovsky RY. Speech intelligibility and spatial release from masking in young children. *J Acou Amer*. 2005; 117:3091-9.
14. Živić LJ. Specifičnosti reagovanja nedonešene i na vreme rođene dece na zvučne nadražaje prvih dana posle rođenja [magistarski rad]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1995.
15. Dalton DS, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Wiley TL, Nondahl DM. The impact of hearing loss on quality of life in older adults. *Gerontologist*. 2003; 43:661-8.
16. Ching TYC, Hill M, Dillon H. Effect of variations in hearing aid frequency response on real-life functional performance of children with severe or profound hearing loss. *Int J Audiol*. 2008; 47(8):461-75.
17. Dillon H, Zakis J, McDermott H, Kreidser G, Dreschler W, Convey E. The trainable hearing aid: What will it do for clients and clinicians? *Hear J*. 2006; 59:30-6.
18. Ching TYC, Scollie SD, Dillon H, Seewald R. A cross-over, double-blind comparison of the NAL-NL1 and the DSLv4.1 prescriptions for children with mild to moderately severe hearing loss. *Int J Audiol*. 2010; 49:S4-S15.
19. Litovsky RY, Johnstone PM, Godar PS. Benefits of bilateral cochlear implants and/or hearing aids in children. *Int J Audiol*. 2006; 45(Suppl 1):S78-91.
20. Ching TY, Incerti P, Hill M. Binaural benefits for adults who use hearing aids and cochlear implants in opposite ears? *Ear Hear*. 2004; 25:9-21.
21. Gatehouse S, Naylor G, Elberling C. Benefits from hearing aids in relation to the interaction between the user and the environment. *Int J Audiol*. 2003; 42(Suppl 1):S77-85.
22. Živić LJ, Živić D. Ear injury caused by the parts of hearing aid. *Med Glas Ljek komore Zeničko-dobojskog kantona*. 2011; 8(2):287-9.

Фактори који утичу на врсту слушних апарата који се преписују особама оштећеног слуха

Љубица Живић¹, Данијела Живић²

¹ОРЛ клиника, Клинички центар, Крагујевац, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

У овом раду желимо да истакнемо комплексност процеса преписивања слушних апарата. Само одређивање слушног апарата повезано је с многим факторима који утичу на избор врсте слушног апарата. Приликом преписивања слушног апарата требало би обратити пажњу на следеће факторе: врсту губитка слуха, степен губитка слуха према просечном прагу слуха израженом у распону од 500 до 4000 Hz тоналног аудиограма, конфигурацију аудиометријске кривуље, способност говорне дискриминације, старост пацијента у време када је дошло до оштећења слуха,

време протекло од настанка оштећења слуха до преписивања слушног апарата, узраст пацијента и његово физичко и ментално здравље и когнитивне функције, анатомске одлике ушне шкољке и спољашњег слушног ходника, мотивисаност пацијента и родитеља, козметичке факторе, финансијске могућности и сарадњу с произвођачима слушних апарата. Рад је значајан за свакодневну праксу и може да послужи као водич приликом преписивања слушних апарата.

Кључне речи: оштећење слуха; слушни апарати; преписивање слушних апарата

Пролапс вагиналних зидова након хистеректомије: избор хируршког поступка

Рајка Аргировић^{1,2}

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

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Постхистеректомијски пролапс вагиналних зидова је честа компликација која се јавља после различитих типова хистеректомије и веома лоше утиче на квалитет живота жене. Она омета функцију доњег уринарног тракта, утиче на акт дефекације и на квалитет сексуалног живота. Кључни фактор одабиру хируршког поступка је добро познавање потпорног апарата материце и вагине, што смањује и могућност настанка пролапса након хистеректомије. Најзначајнији фактор ризика за настанак пролапса вагиналних зидова јесте постојање оштећења потпорног апарата пре хистеректомије. Постоје различите хируршке технике које се могу применити приликом хистеректомије, како би се спречила појава пролапса вагиналних зидова. Корекција постхистеректомијског пролапса може да се изводи абдоминалним и вагиналним путем. Најчешће коришћене технике су сакроспинална фиксација и абдоминална сакроколпопексија. Вагинални приступ има предности у односу на абдоминални због мањег броја компликација, мањег губитка крви, бољег и бржег опоравка жене након операције, краћег болничког лечења и мање цене. Штавише, он омогућава истовремено корекцију свих постојећих оштећења карличног дна, односно цистоцеле, ентероцеле и ректоцеле. Абдоминална сакроколпопексија је удружена с мањим процентом рецидива и диспареуније у поређењу са сакроспиналном фиксацијом. Нешто ређе коришћене технике су суспензија утеро-сакралних лигамената и илеококцигеална фиксација. Обе технике носе велики ризик од повреде уретера. У последње време све чешће се употребљава мрежица од нересорптивног материјала, а први резултати примене трансвагиналне мрежице су охрабрујући.

Кључне речи: постхистеректомијски пролапс вагиналних зидова; сакроспинална фиксација; сакроколпопексија; мрежице

УВОД

Пролапс (спад) вагиналних зидова након хистеректомије је добро позната компликација (Слика 1). Може да се јави након свих хируршких врста хистеректомије, односно након вагиналне, абдоминалне или лапароскопски асистирани вагиналне хистеректомије, а може бити удружена с поремећајем статике у предњем и/или задњем сегменту.

Инциденција симптоматског пролапса вагине након хистеректомије, према подацима из литературе, у распону је од 0,2% до 58% [1, 2, 3]. Како је Аустрија једна од ретких земаља које имају национални реги-

стар из области урогинекологије, на основу података из тог регистра дошло се до учесталости хируршког лечења жена с постхистеректомијским пролапсом вагиналних зидова од 7,16% [4].

Пролапс вагиналних зидова се, према ICS (*International Continence Society*), дефинише као спуштање дна вагине наниже тако да највише два центиметра укупне дужине вагине остају изнад равни химена [5].

ЕТИОЛОГИЈА

Најзначајнији фактор ризика је претходно постојање пролапса, односно да је иницијална хистеректомија урађена због пролапса који је у тренутку операције био стадијума 2 или већи. Кумулативни ризик се повећава од 1% три године након хистеректомије до 5% петнаест година након ове операције. Ризик од пролапса после хистеректомије је пет и по пута већи код жена код којих је прва хистеректомија урађена због пролапса, а не због неког другог гинеколошког обољења [6, 7]. У факторе ризика убрајају се и претходни вагинални порођаји, гојазност, вршење тешких физичких послова, као и квалитет ткива и сама хируршка техника која је при првој операцији примењена [3, 8].



Слика 1. Постхистеректомијски пролапс вагине
Figure 1. Posthysterectomy vault prolapse

Correspondence to:

Rajka ARGIROVIĆ
Cvijićeva 84a, 11000 Beograd
Srbija
cvijiceva@yubc.net

Код жена које су имале најмање четири вагинална порођаја ризик од појаве спада гениталних органа је 12 пута већи него код других жена. Према подацима из литературе, вагинални порођаји доводе до повреде пудендалног живца и мишића карличног дна, што касније изазива појаву пролапса. Инструментално завршавање вагиналних порођаја, посебно примена форцепса, доприносе појави спада гениталних органа [9, 10]. У факторе ризика убрајају се и хронична обољења која доводе до повећања притиска у абдомену, као што су опстипација и хронична опструктивна болест плућа [11].

РЕШАВАЊЕ ПРОЛАПСА ВАГИНЕ

С обзиром на то да хируршки захвати који се примењују код спада гениталних органа припадају групи реконструктивних операција и имају циљ да побољшају квалитет живота жена, неопходно је да се пре сваке хируршке интервенције брижљиво процене предности и недостаци самог хируршког поступка. Преоперациона процена треба да обухвати податке о старости пацијенткиње, степену физичке активности, учесталости сексуалне активности, као и податке о пратећим обољењима. Такође је веома важно да хирург пре операције потпуно разуме очекивања пацијенткиње од хируршког поступка.

Када се пацијенткиња и хирург одлуче за хируршко решавање проблема, пред хирургом стоје две главне опције: облитеративна и реконструктивна операција. Облитеративни начин решавања, или колпоклеиза, подразумева уклањање највећег дела слузокоже вагине, а затим се бројним шавовима, који захватају оба вагинална зида, постижу задовољавајућа стабилизација и потпуна облитерација вагине [12]. Овај поступак примењује се код врло старих жена, које нису више сексуално активне. Реконструктивни хируршки захват подразумева подизање вагиналних зидова и успостављање нормалних анатомских односа и задовољавајуће функције. Овај приступ може да се примењује код пролапса вагине након хистеректомије, при решавању ентероцеле, подизању вагиналних зидова током вагиналне хистеректомије или, пак, код фиксације материце у случају њене хипермобилности или извесног степена пролапса, уколико хирург одлучи да сачува материцу.

Хирург који се бави реконструктивним операцијама карличног дна мора добро да познаје анатомску структуру у простору мале карлице, како би постигао оптималан исход након операције. Свака промена положаја осовине вагине може након хируршког лечења узроковати пролапс на другом месту. Најбољи пример за то је појава ентероцеле после Бурхове (*Burch*) колпосуспензије, због стрес-уринарне инконтиненције [13, 14]. Појава ентероцеле у овим случајевима објашњава се променом осовине вагине, која се помера напред, ка пубичним костима, тако да Дугласов шпаг остаје изложен повишеном притиску у абдомену. С друге стране, студије које су пратиле исход сакроспиналне фикса-

ције током дужег периода показале су да се у већем проценту појављује цистоцела, односно оштећење у потпори предњег сегмента, као последица померања осовине вагине уназад [15, 16].

Да би се избегла појава рецидива, а сачувале нормална осовина, дужина и ширина вагине, током хируршког захвата вагина треба да се причврсти за релативно стабилне структуре мале карлице, као што су лигаменти или фасције. То су, пре свега, *arcus tendineus fasciae pelvis* (ATFP), сакроутерини лигаменти, сакроспинални лигамент, ендопелвична фасција и комплекс илеококцигеалних мишића. Управо ове структуре се користе за постављање било биолошких, било синтетских материјала, који се данас широко примењују у реконструктивној хирургији карличног дна.

ВАГИНАЛНИ ПРИСТУП

Вагинални приступ у решавању пролапса вагине има предности над абдоминалним приступом због мањег броја компликација, мањег губитка крви током операције, бржег опоравка болеснице и бржег враћања свакодневним активностима, краћег боравка у болници и, коначно, мањој цени [17]. Овај приступ такође омогућава истовремено решавање пратећих оштећења карличног дна, као што су цистоцела, ентероцела и ректоцела. Користи од овог приступа имају и жене код којих је ризик од хируршке интервенције велик, као и жене у позним годинама које су у лошој физичкој кондицији.

Сакроспинална фиксација

Рихтер (*Richter*) [18] је први описао могућност употребе сакроспиналног лигамента за суспензију вагиналних зидова. Описано је неколико модификација суспензије вагиналног зида за сакроспинални лигамент. Оригиналну технику фиксације вагине за сакроспинални лигамент кроз задњи сегмент описао је и највише примењивао Николс (*Nichols*) [19]. Овај хируршки поступак подразумева дисекцију параректалног простора унилатерално или билатерално, да би се испрепарисао сакроспинални лигамент. Шав се поставља кроз сам лигамент 2-3 cm медијално од *spina ischiadica*, а затим провлачи кроз задњи вагинални зид, сумукозно, чиме се апекс вагине подиже и ставља у близак контакт с лигаментом. Приликом постављања шавова мора се водити рачуна о томе да се не повреде пудендална артерија и пудендални живац, као и ишијадични живац. Анатомске студије су показале да се пудендални комплекс налази 5,5 mm медијално од *spina ischiadica* [20]. Сакроспинална фиксација се најчешће изводи унилатерално, на десној страни, али може да се изведе и билатерално, нарочито код поновљеног пролапса вагине.

У литератури нема објављених упоредних студија о ефикасности једностране или обостране суспензије вагиналних зидова.

Операција мора да се изведе врло пажљиво и мора је извести искусни хирург, који добро познаје анатомске односе у малој карлици, да би се избегла оштећења великих крвних судова и живаца [21].

Када је реч о самој техници примене шавова кроз сакроспинални лигамент, могу да се користе различити инструменти, као што су *Miya hook*, *Deschamp* или дугачки иглодржач. Урађена је упоредна анализа постављања шавова кроз сакроспинални лигамент помоћу различитих инструмената, али је утврђено да не постоје разлике у дужини трајања операције, периоперационом морбидитету и успешности методе зависно од употребљеног инструмента, већ све зависи од способности хирурга који изводи операцију [22].

У рукама искусног хирурга сакроспинална фиксација је релативно једноставан хируршки захват, који не продужава значајно операцију, а у већини студија задовољавајући резултати постижу се код 75–97% оперисаних жена [23]. Није идеална операција за сексуално активне жене, зато што доводи до хиперкорекције вагиналне осовине уназад [24].

Хирушко поље рада код сакроспиналне фиксације обухвата анатомски сегмент с већим крвним судовима и живцима. Међутим, проценат компликација које се јављају током операције је свега 3–6%. Сакрални плексус и ишијадични живац налазе се изнад горње ивице лигамента, док су пудендални крвни судови и живци смештени око спине ишијадице. Крвни судови који могу да се повреду током операције су пудендална артерија и вене и периректалне и сакралне вене. Према подацима из литературе, инциденција крварења која је захтевала трансфузију је 2–28%, док је у студији Сеа (*Sze*) и Карама (*Karram*) [25], која је обухватила 1.229 испитаница, инциденција била свега 2%.

Бол у пределу десног глутеуса је пролазан, а јавља се као последица повреде малих живаца у самом лигаменту [26]. Обично болови спонтано пролазе након неколико недеља од операције, а врло ретко је потребно уклањање шавова с лигамента. Међутим, уколико се бол прошири са глутеуса у задњу ложу натколенице, а удружен је с парестезијом или анестезијом, што указује на повреду сакралног живца, неопходно је одмах скинути лигатуру са живца и позиционирати је медијалније [27].

Касне компликације се најчешће испољавају у виду пролапса у предњем сегменту, односно цистоцеле различитог степена. Према подацима из литературе, учесталост цистоцеле након сакроспиналне фиксације је од 1,3% до 92% [4, 28, 29]. Већина аутора сматра да са сакроспиналном колпопексијом долази до хиперкорекције вагине уназад, што ствара предиспозицију за појаву цистоцеле. Зато неки аутори препоручују рутинску предњу колпорафију, како би се спречио развој цистоцеле [25, 27].

Након сакроспиналне фиксације могућа је појава нових симптома уринарног система, било да се манифестују као стрес-инконтиненција или прекомерна активност детрусора. Ови поремећаји могу да се објасне или као последица дисекције вагине и оште-

ћења периферних живаца или, пак, променама у везикоуретралном споју, услед чега долази до значајног смањења интрауретралног притиска затварања. Поред тога, како се код свих пацијенткиња не врши рутинско уродинамско испитивање, могуће је да се након операције испоји окултна стрес-инконтиненција, која није утврђена пре операције [30].

Код извесног броја жена које су подвргнуте сакроспиналној фиксацији могуће је да се појави диспареунија због смањене дужине вагине. Међутим, да бисмо имали прави увид о утицају ове операције на квалитет сексуалног живота жене, потребно је да болеснице пре и након операције попуне посебан упитник о квалитету сексуалног живота. Тек тада би се могло објективно закључити у којој мери сакроспинална фиксација утиче на квалитет овог сегмента њиховог живота. Задовољавајући анатомски резултати након сакроспиналне фиксације постижу се код 75–97% жена [17, 31].

Меколова кулдопластика

Меколова (*McColl*) кулдопластика је прво описана као операција која се врши ради корекције ентоцероцеле, да би касније била прихваћена као операција за превенцију пролапса врха вагине и формирања ентоцероцеле после вагиналне хистеректомије [32]. Оригинални опис операције обухватао је значајно скраћење вагине, што је доводило до диспареуније. Модификацију оригиналне технике дао је нешто касније Елкинс (*Elkins*) са сарадницима [33]. Сама техника се састоји од систематских пликатура сакроутериних лигамената, почевши од припоја за задњу страну грлића до дубоко у простор мале карлице. Главни проблем ове технике је велики ризик од повреде уретера. Овај проблем може да се реши обавезном цистоскопијом након интервенције с употребом метиленског плавог или без њега. Меколова кулдопластика се често користи профилактички током вагиналне хистеректомије због пролапса.

Задња интравагинална слингпластика

Технику задње интравагиналне слингпластике (ИВС) описао је Петрос (*Petros*) [34] 1997. године заједно с резултатима првих 75 пацијенткиња. Суштина ове операције јесте уградња бестензионе траке од нересорптивног материјала ради креирања новог утеросакралног лигамента. У почетку је коришћен најлонски конач, а касније је коришћена трачица од полипропилена.

Сама техника операције је следећа: на месту ожиљка од претходне хистеректомије начини се мали рез на задњем вагиналном зиду, центиметар и по испод ожиљка на апијалном крају. Тупим препарисањем уђе се у параректални простор обострано и утврде се спина ишијадица и сакроспинални лигамент. На кожи перианалног простора начине се два мања реза

у положају на „четири сата“ и „осам сати“. Параректално, кроз ишиоректалну јаму, провуче се трака од полипропилене помоћу специјалне игле. Игла пролази кроз раван леватора и пробија фасцију непосредно испред сакроспиналног лигамента. Током проласка игле кроз ишиоректалну јаму прст хирурга се налази у параректалном простору да би се спречила повреда ректума. Кроз водич, који је на игли, провуче се полипропиленска трака најпре с једне стране, а затим се исти поступак понови и на супротној страни. Трака се појединачним шавовима фиксира за врх вагине, а благим повлачењем крајева траке, који више поред аналног сфинктера, постиже се задовољавајуће подизање дна вагине. Крајеви траке остају нефиксирани и пресецају се непосредно испод коже. У раду Фарнсворта (*Farnsworth*) [35], где је период клиничког праћења болесница трајао две године, задовољавајући анатомски резултати су постигнути код 91% жена, а успешно је завршено и сузбијање пратећих симптома доњег уринарног система, као што су ургенција, ноктурија и пелвични бол, код око 80% болесница.

АБДОМИНАЛНИ ПРИСТУП

Абдоминални поступци за решавање проблема апибалне потпоре вагине стари су више од стотину година, а саме хируршке методе су се мењале са бољим разумевањем анатомије и функције карличног дна. Лапаротомија је много екстензивнији хируршки захват у односу на вагинални приступ, па самим тим захтева да пацијенткиња буде у бољој кондицији. Поред тога, период опоравка је дужи.

Сакроколпопексија

Абдоминална сакроколпопексија састоји се од ретроперитонеалног постављања материјала, аутологног или алографта између вагине и промоторијума. У првим серијама пацијенткиња, где су шавови постављени на сакрум, описани су случајеви животно угрожавајућег крварења [36]. Да би се избегла ова тешка компликација, оригинална техника је у извесном смислу модификована, тако да се шавови стављају проксималније од промоторијума. Такође, постоје различити начини постављања доњег пола мрежице, који се везује за вагину. Према наводима неких аутора, доњи пол мрежице се целом ширином везује за задњи зид вагине у пределу ректовагиналног септума. Према мишљењу других, доњи крај мрежице се расече, тако да има изглед обрнутог слова Y, те се један крак везује за предњи, а други за задњи зид вагине. Дужина мрежице мора да буде таква да вагина не буде јако затегнута. Поред тога, мора се водити рачуна и о евентуалном скупљању мрежице, па се увек дода око 20% више у дужини материјала. Већина аутора поставља мрежицу ретроперитонеално, како би се избегла ерозија црева.

Најтежа компликација током ове врсте операције јесте крварење, које се јавља код око 5% болесница. Крварење се зауставља компресијом, употребом специјалног воска или металним клипсевима. Поред тога, могуће је да дође и до повреде мокраћне бешике, ректума или уретера. Ране постоперационе компликације успоравају опоравак болеснице. То су најчешће уринарна инфекција, инфекција ране, хематоми, а нешто ређе тромбоемболијске компликације и постоперациони паралитички илеус [17, 37].

Као касна компликација, уколико се користи полипропиленска мрежица, јавља се протрузија мрежице кроз врх вагине, што је узрок диспареуније. Учесталост ове компликације је 9% [38]. Протрузија мрежице у вагину често је удружена с инфекцијом, али не увек. Учесталост инфекције зависи од типа мрежице. Инфекција се чешће јавља код примене мултифиламентне мрежице с малим порамима, што омогућава бржу колонизацију бактерија. Учесталост инфекције је такође већа уколико се истовремено с пресакралном колпопексијом ради и хистеректомија. Калиген (*Culligan*) и сарадници [39] навели су да је учесталост инфекције 27% уколико се пресакрална колпопексија обавља истовремено с хистеректомијом, а 1,3% уколико се ради без хистеректомије.

Овај хируршки поступак има извесне предности над осталим поступцима за решавање постхистеректомијског пролапса вагине зато што омогућава очување нормалне осовине вагине с одржавањем максималне дужине вагине, а самим тим и оптималну сексуалну функцију.

Када је у питању дуготрајност успешности методе, постигнути су врло добри резултати. Маер (*Maher*) и сарадници [17] су упоређивали резултате сакроколпопексије с резултатима примене сакроспиналне фиксације током 24 месеца. Субјективна успешност после сакроколпопексије била је 85%, а објективна 76%. Кери (*Carey*) и Двајер (*Dwyer*) [40] су у серији од 203 испитаница забележили у 2% случајева рецидив пролапса где је била потребна поновна хируршка интервенција. С друге стране, постоје студије с нешто лошијим резултатима. Бенсен (*Bensen*) и сарадници [41] су објавили резултате рандомизираних студија у којој су упоређивали вагинални приступ с абдоминалним у реконструкцији карличног дна. Објективна успешност постигнута је код 58% жена, а субјективна код само 28% болесница којима је примењен абдоминални приступ.

ЛАПАРОСКОПСКИ ПРИСТУП

Лапароскопски приступ у решавању пролапса вагиналних зидова припада групи најмање инвазивних хируршких поступака с исто тако dobrim резултатима кроз дужи период клиничког праћења, малом стопом морбидитета и кратком хоспитализацијом. Лапароскопија обезбеђује боље сагледавање оштећења у сва три сегмента карличног дна и њихово истовремено решавање.

Лапароскопска сакроколпопексија

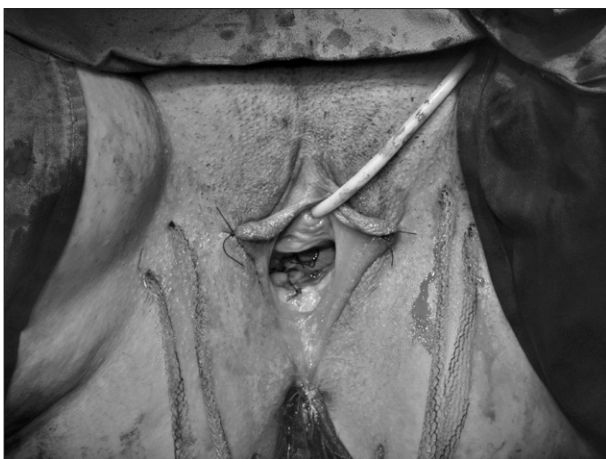
Принцип операције је исти као код отвореног приступа, али захтева врло искусног хирурга у лапароскопској хирургији. У студији Сјаоа (*Hsiao*) и сарадника [42], где су упоређивани резултати лапароскопске и отворене сакроколпопексије, показало се да су губитак крви и дужина болничког лечења значајно мањи, односно краћи код примене лапароскопског приступа, али зато операција траје дуже. Међутим, нема разлике у степену успешности хируршког лечења.

Лапароскопска утеросакрална суспензија

Сама техника операције састоји се, пре свега, од утврђивања врха вагине. Повлачењем вагине напред утврђују се утеросакрални лигаменти и, по могућству, уретери. Потом се направи рез на перитонеуму, који покрива врх вагине, да би се учиниле приступачним пубоцервикална фасција напред и ректовагинална фасција позади. Даљи ток операције је истоветан као и код отвореног приступа. Значи, нересорптивним концем се хватају утеросакрални лигаменти и везују за вагинални зид. И код ове технике постоји велика опасност од повреде уретера. Успешност операције је већа од 90% за период клиничког праћења од две године [43].

МЕСТО СИНТЕТСКОГ УГРАДНОГ МАТЕРИЈАЛА У РЕКОНСТРУКЦИЈИ КАРЛИЧНОГ ДНА

С обзиром на то да традиционалне хируршке технике у реконструкцији карличног дна доводе до рецидива у значајном проценту и да се отприлике 30% жена подвргава поновној операцији, захваљујући добрим резултатима коришћења мрежица у абдоминалној хирургији почело се с употребом истих материјала и у реконструктивној хирургији карличног дна (Слика 2). Када је реч о карличном дну, мрежица се ставља поред врло динамичних органа, а то су мокраћна бешика



Слика 2. Изглед реконструисане вагине након уградње тоталног пролифта
Figure 2. The appearance of vagina after incorporation of total prolift

и ректум. Зато мрежица мора да испуњава одређене критеријуме, како би се компликације од уградног материјала свеле на најмању могућу меру. Данас се у реконструкцији карличног дна користи монофилamentна, нересорптивна, полипропиленска мрежица (тип I) с макропорама, зато што је лака, мека и код ње не долази до брзе колонизације бактерија. Мрежица може да се користи у виду готових китова, дакле потпуно искројена за предњи и/или задњи сегмент, заједно с иглама за постављање (*Prolift kit, Gynecare, Ethicon* или *Apogee и Perigee, AMS*). Кракови мрежице се провлаче кроз стабилне структуре карличног дна, *arcus tendineus fasciae pelvis* и сакроспинални лигамент. Поред тога, може да се користи кројена мрежица, која се угловима такође фиксира за описане структуре.

Основни принцип деловања мрежице јесте да доводи до стварања новог везивног ткива, тако да потпору чини везивно ткиво, а не сама мрежица. Мрежица на месту уградње изазива реакцију око страног тела. То подразумева колонизацију гранулоцита и макрофага у првих 48 часова од уградње. После седам дана фибробласти почињу да производе ванћелијски матрикс, чиме долази до стварања новог потпорног ткива око саме мрежице.

Поред бројних присталица, постоје и противници употребе мрежица због бројних компликација. Велико искуство у употреби мрежица има француска група TVM. На основу искуства Жакетана (*Jacquetin*) и Косона (*Cosson*) [44], све компликације употребе мрежица се могу свести под три: 1) инфекција ретка, али понекад врло опасна; 2) вагинална експозиција, најчешћа и углавном без тежих последица; и 3) ретракција мрежице, озбиљна и тешка за решавање. Међутим, на основу личног искуства и података из литературе, сматрам да већина компликација нису последица употребе мрежице већ примењене хируршке технике. Треба имати у виду да сваки хирург има тзв. криву учења, а да је овде реч о потпуно новој хируршкој методи.

Недавно су објављени први резултати трогодишњег клиничког праћења уградње тоталног пролифта код 90 жена с пролапсом вагиналних зидова; француски аутори су показали да је анатомска успешност после овог периода 80% [45]. Наши резултати у серији од 67 пацијенткиња са средњим периодом клиничког праћења од 14 месеци су показали да се анатомска успешност постиже код 92,5% оперисаних жена [46]. У нешто већој серији од 96 испитаница успешност је била 93,7% за период од 18 месеци [47].

ЗАКЉУЧАК

Спад гениталних органа настаје као последица вишеструких оштећења потпорног апарата карличног дна. Реконструктивна хирургија има задатак да коригује ова оштећења. Код пролапса материце трећег и четвртог степена, према класификацији POP-Q, долази до значајног спуштања врха вагине, тако да сама хистеректомија неће решити проблем пролапса, јер пролапс

materice nije обољење materice, већ последица оштећења потпорних механизма materice. Зато је важно да се врх вагине приликом хистеректомије врати на своје нормално место, изнад равни леватора. Ово није превентивни поступак, него обавезан део операције, поготово ако су утеросакрални и кардинални лигаменти веома ослабљени и оштећени. Неки аутори у таквим случајевима препоручују фиксирање вагине за сакро-спинални лигамент, који је врло стабилна и снажна структура у карличном дну, и сматрају да то треба да буде стандардни део вагиналне хистеректомије [48, 49].

Код абдоминалног приступа, при значајном утеро-вагиналном пролапсу, саветује се сакроколпопексија, нарочито код млађих жена и оних с великим ризиком од рецидива пролапса.

На крају треба истаћи да су најважнија ствар за успешан исход операције знање и способност хирурга да сагледа сва оштећења потпорног апарата на карличном дну и учини при првој операцији реконструкцију свих сегмената, те на тај начин добије задовољавајући анатомски резултат и функционалну вагину без диспареуније.

ЛИТЕРАТУРА

- Daellenbach P, Kaelin-Gambirasio I, Dubuisson J, Boulvain M. Risk factor for pelvic organ prolapse repair after hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2007; 110:625-32.
- Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC, Clark AL. Epidemiology of surgical management pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol.* 1997; 89:501-6.
- Daellenbach P, Kaelin-Gambirasio I, Jacob S, Dubuisson JB, Boulvain M. Incidence rate and risk factor for vaginal vault prolapse repair after hysterectomy. *Int Urogynecol J.* 2008; 19(12):1623-9.
- Aigmueller T, Dungal A, Hinterholzer S, Geiss I, Riss P. An estimation of the frequency of surgery for posthysterectomy vault prolapse. *Int Urogynecol J.* 2010; 21:299-302.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the international continence society. *Neurologi Urologi.* 2002; 21(2):167-78.
- Mant J, Painter R, Vessey M. Epidemiology of genital prolapse: observations from the Oxford Family Planning Association Study. *Br J Obstet Gynecol.* 1997; 89:501-6.
- Altman D, Falconer C, Cnattingius S, Granath F. Pelvic organ prolapse following hysterectomy on benign indications. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198:572-6.
- Dallenbach P, Kaelin-Gambirasio I, Dubuisson JB, Boulvain M. Risk factors for pelvic organ prolapse after hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2007; 110:625-32.
- Moalli PA, Ivy SJ, Meyn LA, Zyczynski HM. Risk factors associated with pelvic floor disorders in women undergoing surgical repair. *Obstet Gynecol.* 2003; 101(5):869-74.
- Jelovsek JE, Maher C, Barber MD. Pelvic organ prolapse. *Lancet.* 2007; 369:1027-38.
- Wagner PD. Skeletal muscles in chronic obstructive pulmonary disease: deconditioning or myopathy? *Respiratory.* 2006; 11:681-6.
- Glavind K, Kempf L. Colpectomy or Le-Fort colpocleisis – a good operation in selected elderly patients. *Int Urogynecol J.* 2005; 16:48-51.
- Wiskind AK, Creighton SM, Stanton SL. The incidence of genital prolapse after the Burch colposuspension. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167(2):399-404.
- Argirović R, Likić I, Kadija S, Milenković V, Ilić-Mostić T, Arsenijević Lj. Ishod retropubične uretropeksije po Burch-u kada se izvodi izolovano ili u kombinaciji sa klasičnom histerektomijom. *Acta Chirurgica.* 2006; 53:77-81.
- Smilen SW, Saini J, Wallach SJ, Porges RF. The risk of cystocele after sacrospinous ligament fixation. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179:1465-71.
- Argirović R, Ladjević I, Pantović S. Transvaginalna sakrospinalna kolpopeksiја u rešavanju uterovaginalnog prolapsa i prolapsa vaginalnih zidova. *Acta Chirurgica.* 2004; 51:79-83.
- Maher CF, Qatawneh AM, Dwyer PL. Abdominal sacral colpopexy and vaginal sacrospinous colpopexy for vaginal vault prolapse: a prospective randomized study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190(1):20-6.
- Richter K. Massive eversion of the vagina: pathogenesis, diagnosis and therapy of the true prolapse of the vaginal stump. *Clin Obstet Gynecol.* 1982; 25(4):897-912.
- Nichols DH. Sacrospinous fixation for massive eversion of the vagina. *Am J Obstet Gynecol.* 1982; 142:901-4.
- Sagsoz N, Ersoy M, Kamaci M, Tekdemir I. Anatomical landmarks regarding sacrospinous colpopexy operations for vaginal vault prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002; 101:74-8.
- Lovatsis D, Drutz HP. Safety and efficacy of sacrospinous vault suspension. *Int Urogynecol J.* 2002; 13:308-13.
- Marcickiewicz J, Kjøllesdal M, Brannstrom M. Perioperative course and long term outcome after vaginal sacrospinous colpopexy for vaginal vault prolapse post hysterectomy: comparison of three different suture methods. *J Obstet Gynecol Res.* 2008; 34:1026-31.
- Lovatsis D, Drutz H. Vaginal surgical approach to vaginal vault prolapse: consideration of anatomic correction and safety. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003; 15(5):435-7.
- Rane A, Lim YN, Withey G, Muller R. Magnetic resonance imaging findings following three different vaginal vault prolapse repair procedures: a randomised study. *Aust N Z J Obstet Gynecol.* 2004; 44(2):135-9.
- Sze EH, Karam MM. Transvaginal repair of vault prolapse: a review. *Obstet Gynecol.* 1997; 89(3):466-75.
- Lazarou G, Grigorescu BA, Olson TR, Downie SA, Powers K, Mikhail MS. Anatomic variations of the pelvic floor nerves adjacent to the sacrospinous ligament: a female cadaver study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008; 19:649-54.
- Guner H, Noyan V, Tiras MB. Transvaginal sacrospinous colpopexy for marked uterovaginal and vault prolapse. *Int J Urogynecol Obstet.* 2001; 74(2):165-70.
- DeLancey JOL, Morley DW, Howard D. Sacrospinous suspension: Michigan 4-wall offers better support. *Obstet Gynecol Manage.* 2001; 3:18-29.
- Argirović R, Likić-Ladjević I, Vrzić-Petronijević S, Petronijević M, Ladjević N. Primena transvaginalne sakrospinalne kolpopeksije u lečenju prolapsa pelvičnih organa. *Vojnosanit Pregl.* 2005; 62:637-43.
- Pollak J, Takacs P, Medina C. Complications of the sacrospinous ligament fixation techniques. *Int J Obstet Gynecol.* 2007; 99:18-22.
- Hefni MA, el-Toukhy TA. Long-term outcome of vaginal sacrospinous colpopexy for marked uterovaginal and vault prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006; 127:257-63.
- McCall ML. Posterior culdeplasty: surgical correction of enterocele during vaginal hysterectomy: a preliminary report. *Obstet Gynecol.* 1957; 10(6):595-602.
- Elkins TE, Hopper JB, Goodfellow K, Gasser R, Nolan TE, Schexnayder MC. Initial report of anatomic and clinical comparison of the sacrospinous ligament fixation to the high McCall culdoplasty for vaginal cuff fixation at hysterectomy for uterine prolapse. *J Pelv Surg.* 1995; 1:12-7.
- Petros PE. Vault prolapse II: restoration of dynamic vaginal supports by infracoccygeal sacropepy, an axial day-case procedure. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2001; 15:37-31.
- Farnsworth BN. Posterior intravaginal slingplasty for severe posthysterectomy vaginal vault prolapse – a preliminary report on efficacy and safety. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2002; 13(1):4-8.
- Sutton GP, Addison WA, Livengood CH, Hammond CB. Life-threatening hemorrhage complicating sacral colpopexy. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 140(7):836-7.
- Nygaard JE, McCreery R, Brubaker L. Abdominal sacrocolpopexy: A comprehensive review. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 104:805-23.

38. Beer M, Kuhn A. Surgical techniques for vault prolapse: a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;119(2):144-55.
39. Culligan PJ, Murphy M, Blackwell L, Hammons G, Graham C, Heit M. Long-term success of abdominal sacral colpopexy using synthetic mesh. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187:1473-82.
40. Carey MP, Dwyer PL. Genital prolapse: vaginal versus abdominal route of repair. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2001; 13(5):499-505.
41. Bensen J, Lucente V, McClellan E. Vaginal versus abdominal reconstructive surgery for treatment of pelvic support defects: a prospective randomized study with long-term outcome evaluation. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 175:1418-22.
42. Hsiao KC, Latchamsetty K, Govier E, Kozlowski P, Kobashi KC. Comparison of laparoscopic and abdominal sacrocolpopexy for treatment of vaginal vault prolapse. *J Endocrin.* 2007; 21(8):926-30.
43. Carter JE, Wiunter M, Mendeisohn S, Saye W, Richardson AC. Vaginal vault prolapse and enterocele repair by Richardson-Saye laparoscopic technique: description of training technique and results. *J Soc Laparoendosc Surg.* 2001; 5(1):29-36.
44. Jacquetin B, Cosson M. Colplications of vaginal mesh: our experience. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunc.* 2009; 20:893-6.
45. Jacquetin B, Fatton B, Rosenthal C, Clave H, Debodinance P. Total transvaginal mesh technique for treatment of pelvic organ prolapse: 3-year prospective follow-up study. *Inter Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunc.* 2010; 21:1455-62.
46. Argirović R, Gudović A, Babović I, Berisavac M. Transvaginal repair of genital prolapse with polypropylene mesh using a tension – free technique. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 153:104-7.
47. Argirović R, Berisavac M, Likić-Ladjević I, Kadija S, Bošković V, Žižić V. Upotreba transvaginalne mrežice u korekciji prolapsa pelvičnih organa kao minimalno invazivnog hirurškog postupka. *Vojnosanit Pregl.* 2011; 68:583-8.
48. Cruikshank SH Sacrospinous fixation – should this be performed at the time of vaginal hysterectomy? *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 10:155-9.
49. Nishols DH, Randall CL. *Vaginal Surgery.* 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1989.

Posthysterectomy Vault Prolapse of Vaginal Walls: Choice of Operating Procedure

Rajka Argirović^{1,2}

¹Clinic of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

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

SUMMARY

Post-hysterectomy vaginal vault prolapse is a common complication following different types of hysterectomy with a negative impact on the woman's quality of life due to associated urinary, anorectal and sexual dysfunction. A clear understanding of the supporting mechanisms for the uterus and vagina is important in order to make the right choice of the corrective procedure and also to minimize the risk of posthysterectomy occurrence of vault prolapse. Preexisting pelvic floor defect prior to hysterectomy is the single most important risk factor for vault prolapse. Various surgical techniques have been advanced in hysterectomy to prevent vault prolapse. Vaginal vault repair can be carried out abdominally or vaginally. Sacrospinous fixation and abdominal sacrocolpopexy are the commonly performed pro-

cedures. The vaginal approach for vault prolapse is superior to the abdominal approach in terms of complication rates, blood loss, postoperative discomfort, length of hospital stay and cost-effectiveness. Moreover, it allows the simultaneous repair of all coexistent pelvic floor defects, such as cystocele, enterocele and rectocele. Abdominal sacrocolpopexy is associated with a lower rate of recurrent vault prolapse and dyspareunia than the vaginal sacrospinous colpopexy. Other less commonly performed procedures include uterosacral ligament suspension and ilio-coccygeal fixation with a high risk of ureteric injury. Surgical mesh of non-absorbent material is gaining in popularity and preliminary data from vaginal mesh procedures is encouraging. **Keywords:** posthysterectomy vaginal vault prolapse; sacrospinous fixation; sacrocolpopexy; mesh

Примљен • Received: 09/03/2011

Прихваћен • Accepted: 14/10/2011

Eating Disorders

Olga Kontić¹, Nadja Vasiljević¹, Marija Trišović², Jagoda Jorga¹, Aneta Lakić^{3,4},
Miroslava Jašović Gašić^{4,5}

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

²Hospital for Gynecology and Obstetrics, Belgrade, Serbia;

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

⁴Clinic of Neurology and Psychiatry for Children and Youth, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁵Clinic of Psychiatry, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Eating disorders are considered chronic diseases of civilization. The most studied and well known are anorexia and bulimia nervosa. Anorexia is considered one of the most common psychiatric problems of girls in puberty and adolescence. Due to high mortality and morbidity as well as the increasing expansion of these diseases, it is clear why the amount of research on these diseases is growing worldwide. Eating disorders lead to numerous medical complications, mostly due to late diagnosis. The main characteristic of these diseases is changed behavior in the nutrition, either as an intentional restriction of food, i.e. extreme dieting, or overeating, i.e. binge eating. Extreme dieting, skipping meals, self-induced vomiting, excessive exercise, and misuse of laxatives and diuretics for the purpose of maintaining or reducing body weight are characteristic forms of compensatory behavior of patients with eating disorder. The most appropriate course of treatment is determined by evaluating the patient's health condition, associated with behavior and eating habits, the experience of one's own body, character traits of personality, and consequently the development and functioning of the individual. The final treatment plan is individual. Eating disorders are a growing medical problem even in this part of the world. Prevention should be planned in cooperation with different sectors so as to stop the epidemic of these diseases.

Keywords: eating disorders; anorexia nervosa; bulimia nervosa; compensatory behavior

INTRODUCTION

Over the years, the number of individuals experiencing high levels of body dissatisfaction, body distortion and eating disorders has grown in epidemic proportions [1, 2]. Societal standards, by which women and even men are judged, have become increasingly stringent and more difficult to attain. Many of these standards, specifically body appearance, can lead young people to ignore their own happiness, beauty and abilities, and seek outside of themselves for the "ideal person". Individuals vulnerable to societal pressures have the potential to be caught in a life-long pursuit of body changing activities. Beliefs such as "never too thin", "winning is thinning", and "success is thinness" are common themes among individuals who have a serious problem with body image. These cognitive distortions have led some individuals to engage in unhealthy methods of weight reduction, causing significant physical and emotional distress. Eating disorders involve a serious disturbance in eating behavior – either eating too much or too little, in addition to great concern over body size and shape. The voluntary eating of smaller or larger portions of food than usual is common, but for some people this develops into a compulsion and the eating behaviors become extreme. Individuals with anorexia refuse to maintain a minimally normal body weight, carry an intense fear of

gaining weight and have a distorted perception of the shape or size of their bodies. Individuals with bulimia undertake binge eating and then use compensatory methods to prevent weight gain, such as induced vomiting, excessive exercise or laxative abuse. They also place excessive importance on body shape and weight.

The International Classification of Diseases (ICD) has outlined diagnostic criteria for both anorexia nervosa (AN) and bulimia nervosa (BN).

ANOREXIA NERVOSA

Anorexia nervosa (AN) constitutes an independent syndrome in the following sense: (a) the clinical features of the syndrome are easily recognized, so that diagnosis is reliable with a high level of agreement between clinicians; (b) follow-up studies have shown that, among patients who do not recover, a considerable number continue to show the same main features of AN, in a chronic form.

Although the fundamental causes of AN remain elusive, there is growing evidence that interacting sociocultural and biological factors contribute to its causation, as do less specific psychological mechanisms and a vulnerability of personality. The disorder is associated with undernutrition of varying severity, with resulting secondary endocrine and metabolic

Correspondence to:

Olga KONTIĆ
Institute of Hygiene
School of Medicine
Pasterova 2, 11000 Belgrade
Serbia
okontic@gmail.com

changes and disturbances of bodily function. There remains some doubt as to whether the characteristic endocrine disorder is entirely due to the undernutrition and the direct effect of various behaviors that have brought it about (e.g. restricted dietary choice, excessive exercise and alterations in body composition, induced vomiting and purgation and the consequent electrolyte disturbances), or whether uncertain factors are also involved.

Diagnostic criteria for AN according to the ICD-10:

(a) Body weight is maintained at least 15% below that expected (either lost or never achieved), or Quetelet's body-mass index is 17.5 or less. Prepubertal patients may show failure to make the expected weight gain during the period of growth.

(b) The weight loss is self-induced by avoidance of "fattening foods". One or more of the following may also be present: self-induced vomiting, self-induced purging, excessive exercise, use of appetite suppressants and/or diuretics.

(c) There is body-image distortion in the form of a specific psychopathology whereby a dread of fatness persists as an intrusive, overvalued idea and the patient imposes a low weight threshold on himself or herself.

(d) A widespread endocrine disorder involving the hypothalamic-pituitary-gonadal axis is manifest in women as amenorrhea and in men as a loss of sexual interest and potency. There may also be elevated levels of growth hormone, raised levels of cortisol, changes in the peripheral metabolism of the thyroid hormone, and abnormalities of insulin secretion.

(e) If onset is prepubertal, the sequence of pubertal events is delayed or even arrested. With recovery, puberty is often completed normally, but the menarche is late.

Atypical anorexia nervosa

This term should be used for those individuals in whom one or more of the key features of AN, such as amenorrhea or significant weight loss, is absent, but who otherwise present a fairly typical clinical picture. Such people are usually encountered in psychiatric liaison services in general hospitals or in primary care. Patients who have all the key symptoms but to only a mild degree may also be best described by this term. This term should not be used for eating disorders that resemble AN but that are due to known physical illness.

BULIMIA NERVOSA

Bulimia nervosa (BN) is a syndrome characterized by repeated bouts of overeating and an excessive preoccupation with the control of body weight, leading the patient to adopt extreme measures so as to mitigate the "fattening" effects of ingested food. The age and sex distribution is similar to that of AN, but the age of presentation tends to be slightly later. The disorder may be viewed as a sequel to persistent AN, although the reverse sequence may also

occur. A previously anorexic patient may first appear to improve as a result of weight gain and possibly a return of menstruation, but a pernicious pattern of overeating and vomiting then becomes established. Repeated vomiting is likely to give rise to disturbances of body electrolytes, physical complications (tetany, epileptic seizures, cardiac arrhythmias, muscular weakness), and further severe loss of weight.

Diagnostic criteria for BN according to the ICD-10:

(a) There is a persistent preoccupation with eating, and an irresistible craving for food; the patient succumbs to episodes of overeating in which large amounts of food are consumed in short periods of time.

(b) The patient attempts to counteract the "fattening" effects of food by one or more of the following: self-induced vomiting, purgative abuse, alternating periods of starvation, use of drugs such as appetite suppressants, thyroid preparations or diuretics. When BN occurs in diabetic patients they may choose to neglect their insulin treatment.

(c) There is a morbid dread of fatness and the patient sets herself or himself a sharply defined weight threshold, well below the premorbid weight that constitutes the optimum or healthy weight in the opinion of the physician. There is often, but not always, a history of an earlier episode of AN, the interval between the two disorders ranging from a few months to several years. This earlier episode may have been fully expressed, or may have assumed a minor cryptic form with a moderate loss of weight and/or a transient phase of amenorrhea.

Atypical bulimia nervosa

This term should be used for those individuals in whom one or more of the key features listed for BN is absent, but who otherwise present a fairly typical clinical picture. Most commonly this applies to people with normal or even excessive weight but with typical periods of overeating followed by vomiting or purging. Partial syndromes together with depressive symptoms are also not uncommon, but if the depressive symptoms justify a separate diagnosis of a depressive disorder two separate diagnoses should be made.

OVEREATING ASSOCIATED WITH OTHER PSYCHOLOGICAL DISTURBANCES

Bereavements, accidents, surgical operations, and emotionally distressing events may be followed by a "reactive obesity", especially in individuals predisposed to weight gain. Obesity may cause the individual to feel sensitive about his or her appearance and give rise to a lack of confidence in personal relationships; the subjective appraisal of body size may be exaggerated. Obesity may be the motivation for dieting, which in turn results in minor affective symptoms (anxiety, restlessness, weakness, and irritability) or, more rarely, severe depressive symptoms ("dieting depression"). Overeating that has led to obesity as a reaction to distressing events should be coded as overeating.

VOMITING ASSOCIATED WITH OTHER PSYCHOLOGICAL DISTURBANCES

Apart from the self-induced vomiting of BN, repeated vomiting may occur in dissociative disorders or in hypochondriacal disorder when vomiting may be one of several bodily symptoms [2].

Also vomiting and decrease or increase in body weight, bloating and/or inability to adequately digest food, can be found in many other pathological conditions, which should be accurately examined before making a final diagnosis of eating disorder. Clinical studies of eating disorders are highly specific, given the numerous other associated diseases and symptoms that often make it difficult to set the correct final diagnosis [3]. On the other hand, these patients often hide the real situation and do not want to talk about the symptomatology related to the disease, which greatly complicates both treatment and research of these diseases [4].

HISTORICAL ASPECTS OF EATING DISORDERS

Richard Morton is best known today as the author of the first medical account of AN, a condition that he referred to as "nervous consumption" caused by "sadness and anxious cares". His book "Phthisiologia" (1694) was widely read, translated into other languages, and used for many years. Ironically AN, to which he devoted a scant three pages, has not only confounded physicians for 300 years, but has also reached epidemic proportions [5]. The clinical description by Lasague in 1873 and Gull in 1874 were detailed in many respects. They stated that it was a morbid mental state, which led to the want of appetite, and they first used the term hysterical anorexia [6].

People from different nations around the world throughout time have practiced strange eating habits. Egyptians believed and engaged in monthly purges in attempts to remain healthy. The Romans created a place called a "vomitorium" where men would empty their stomachs so they could continue to eat, stuffing themselves. During ancient Greek and Roman times, bulimia, which was the term for "ox hunger", was widely practiced among people [7, 8, 9].

HOW COMMON ARE EATING DISORDERS?

It is estimated that 3% of women will be affected by eating disorders in their lifetime. Approximately 0.5% to 4% of women will develop AN during their lifetime and about 1 to 4% will develop BN. AN and BN predominantly affect young women. Most vulnerable period for the occurrence of these diseases is puberty and adolescence [1, 10].

WHO IS AFFECTED BY EATING DISORDERS?

Individuals with AN and BN may recover after a single episode of the disorder. Others may have a fluctuating pattern of weight gain and relapse. Still others will continue to have issues with food and weight throughout their lives.

A lifetime history of substance use disorders, drug or alcohol problems at the time of diagnosis and longer duration of symptoms before diagnosis are associated with poorer long-term outcomes. Individuals with AN and BN may develop serious physical problems such as heart conditions, electrolyte imbalance and kidney failure that can lead to death. Eating disorders may cause long-term psychological, social and health problems even after the acute episode has been resolved. Anorexic individuals are more susceptible to major depression, alcohol dependence and anxiety disorders, either at the time of their illness or later in life. Suicide is also a possible outcome.

An eating disorder causes young people to miss school, work and many recreational activities. The physical weakness associated with the illness also seriously affects their social interaction with friends and their involvement in life in general. Friends also have difficulty knowing how to react and how to help. Families of individuals with eating disorders also live under great stress. They may blame themselves, feel anxious, and face the stigma associated with having a child with a mental illness. Parents especially experience the tension between their natural protective instinct to force healthy behaviors on the child and the child's need to take control over his/her illness and health.

AN and BN do not have the same public manifestation as other mental illnesses. These illnesses are a private family affair. The stigmatization usually isolates both parents and children from their peers and other family members. Individuals with other eating disorders, such as overeating, who are obese, must contend with negative societal attitudes toward obesity. These attitudes isolate them, and the loss of self-esteem exacerbates the illness [1, 2, 3].

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Several disorders, psychological and medical, may both cause and/or explain eating disorder-like symptoms, especially weight loss. It is helpful to be aware of these potential problems and to be able to rule them out. Possible psychological causes are: obsessive-compulsive disorder, affective disorders, somatization disorders, and schizophrenia. Possible medical causes are: brain tumors, malignancy, malabsorption syndromes, hyperthyroidism, and infection.

BN must be differentiated from upper gastrointestinal disorders leading to repeated vomiting, a more general abnormality of personality (the eating disorder may coexist with alcohol dependence and petty offenses such as shoplifting) or depressive disorder (bulimic patients often experience depressive symptoms) [2].

COMPLICATIONS OF ANOREXIA NERVOSA

The most serious complications of AN derive from malnutrition. Patients present with muscle wasting, weakness, vital sign changes such as low heart rate, low blood pressure and low body temperature; their extremities may be cold and blue and their skin yellow or pale. Loss of scalp hair is

not unusual. Some patients develop lanugo, soft, fine hair on their trunks and arms. Others complain of bloating or constipation [1, 2]. Of primary concern are electrolyte abnormalities and cardiac arrhythmias. Dehydration may be observed along with abnormal levels of serum sodium, potassium, chloride, carbon dioxide. Anorectics who vomit or overuse laxatives or diuretics are more prone to electrolyte problems than those who do not engage in these behaviors. Patients who drink very large volumes of water sometimes develop hyponatremia. The combination of hyponatremia and water intoxication lowers the threshold for seizures and coma and can prove fatal. Serum phosphorus levels are typically normal when first tested but may fall when nutritional restoration begins; in fact, hypophosphatemia may contribute to "refeeding syndrome" which is characterized by cardiac arrhythmias, neurological changes and unanticipated death. Patients typically have slow resting pulses and hypotension and some experience dizziness or fainting. An ECG showing a prolonged QTc interval can be a forerunner of ventricular arrhythmia and unforeseen death. Bone marrow suppression, low red blood cell, white blood cell, and platelet counts, often accompanies AN. Leukopenia can increase the time required for infections to heal. With nutritional restoration, red cell, white cell and platelet counts generally return to normal. Slowed growth and short stature can occur when young people develop AN before they have reached their full height potential. Through nutritional replenishment, it is possible for recovering adolescents to make up some of their lost growth; nevertheless, they may never achieve their full growth potential. This can be one of the permanent side effects. Amenorrhea, one of the defining features of AN, results from poor nutrition, over-exercise, low weight, reduced body fat, and psychological stress. The most serious consequence of amenorrhea and low estrogen is osteopenia, which can develop soon after the onset of AN.

COMPLICATIONS OF PURGING

Purging through self-induced vomiting has been a common means of eliminating calories in BN and AN/purging type. More often, individuals who purge, alternate between periods of food restricting, bingeing and purging. Unlike extreme food restrictors, individuals who binge and purge do not typically isolate themselves from social gatherings. They can present themselves as normal eaters in social settings while their weight typically remains in a normal range. Because there is no obvious extreme weight loss and there is an appearance of healthy eating, the secret bingeing continues. The purge often begins with a binge, which can be triggered through stress [1, 2, 3].

A binge is defined as eating abnormally large amounts of food in a short amount of time, within two hours and usually in private. The binge itself is often not only seen as pleasurable and comforting, but can also be the outlet for emotional expression that was absent in the family unit or used as a method of avoiding emotions like pain and anger. The binge continues until abdominal pain occurs, the in-

dividual falls asleep, is caught, or self-induces vomiting. In times of stress and loneliness, the purge can provide a sense of comfort. For some, purging continues without the binge for the purpose of relaxation and decreasing anxiety. Purging after a binge not only provides physical relief, bloating and discomfort, but also is viewed as ridding the body of calories and guilt associated with the ingestion of the food.

Common laboratory findings related to self-induced vomiting includes hypokalemia, mild ST changes and metabolic acidosis or alkalosis. Oral problems are most commonly associated with this purging behavior. Chronic regurgitation of gastric contents can lead to smooth enamel erosion of the teeth, perimylolysis that can be observable after about two years of bingeing and purging; parotid swelling of the glands, soft palate injury, dry skin from dehydration or loss of water, electrolyte imbalance, edema, stomach and intestinal problems, and irregular menstrual cycle. Similar to self-induced vomiting, laxative use can become an addictive cycle due to its false impression of immediate weight loss. For many, the use of laxatives is viewed as "cleansing" that suggests a sense of starting over, and which, like self-induced vomiting, relieves the body of the bloating and abdominal pain associated with binge eating [11].

Excessive exercise has been noted to play a role in the development and/or maintenance of eating disorders. High levels of exercise reduce calories, suppress appetite and increase physical performance in sports. The initial weight loss associated with exercise provides social reinforcement, leading to increased awareness of one's physical appearance. This heightened awareness then leads to a narcissistic preoccupation with the body. As the body reduces in weight, physical exercise is increased. Likewise, hyperactivity has been noted to be a characteristic of approximately one-third of the anorectic population. Exercise out of control exhibits a pattern similar to that of a chronic dieter. The compulsive exerciser arranges his or her life to ensure that rituals and routines are not disturbed. When the routine is disturbed, depression, guilt and anxiety can result. Several other indicators that exercise behavior might be out of control include: avoiding social contacts, preoccupation of thoughts regarding when, where and how much to exercise, avoidance of work and social responsibilities, exercising when injured, and an inability to exercise for enjoyment or relaxation. There is a decrease in self-esteem and an increase in rigidity and compulsiveness, hormone levels are altered, increased stress fractures, an increase in torn muscles, ligaments, tendons and cartilage, amenorrhea, increased susceptibility to infectious diseases, mood disturbances, fatigue, dehydration, upper respiratory infections, and many other [1, 2, 3].

COURSE OF THE DISORDER

Progress of AN over time varies greatly. Some anorexics recover fully after one episode of the illness, others return intermittently to a normal weight and then relapse, but some display a chronic course of symptoms that worsen over the span of many years, often ending in death.

Females with AN are twelve times more likely to die than females the same age who have not had AN. Death most frequently results from the physical complications of starvation, electrolyte imbalance, or suicide. Not much is known about the course of untreated BN. Some individuals may have periods of spontaneous improvement and then relapse. Others follow a more chronic course, in which the symptoms worsen over time [1, 3].

TREATMENT OF EATING DISORDERS

The first thing is to set the exact diagnosis, differential diagnosis and consider all other diseases that occur as part of an eating disorder or are followed by the same or similar symptoms [12]. At present, there have been few controlled trials to guide treatment, but numerous observational studies suggest that initial treatment should focus on prompt weight restoration. In the care of young children and adolescents, engaging the family is a necessary part of treatment. Initial outpatient treatment often involves a primary care physician, a psychiatrist or psychologist familiar with AN, and a registered dietitian. Educating the patient and family is critical with regard to the nature of the illness, serious health risks, effective treatments, and the need for follow-up. Patients should be seen regularly, usually weekly, to monitor weight and other physical and laboratory indicators, such as cardiovascular values and electrolyte levels, depending on the individual patient's course [1, 13, 14, 15].

A caloric intake of approximately 1200 to 1500 kcal is usually recommended initially, with weekly increases of 500 kcal per day among outpatients for a weight restoration of 0.5 to 0.9 kg per week. Indications for hospitalization depend on the physiological and psychiatric status of the patient, the patient's and the family's motivation, the feasibility of outpatient weight restoration and the availability of local resources.

Early intervention can reduce the risk of arrhythmia and prevent the disorder from becoming chronic. Brisk improvement in nutritional status with few complications resulting from refeeding occurs when inpatients are started with 1200 to 1500 kcal per day and the intake is increased by 500 kcal every four days to about 3500 kcal (for female patients) to 4000 kcal (for male patients) per day. Refeeding usually reduces apathy, lethargy, and food-related obsessions, although it does not generally eliminate them. Total parenteral alimentation is rarely appropriate. Close monitoring is needed during starvation and refeeding, including monitoring of vital signs and attention to peripheral edema and cardiopulmonary function.

A refeeding syndrome, reported in about 6% of hospitalized adolescents, may include minor abnormalities (e.g., transient pedal edema) or serious complications that require urgent intervention (e.g., a prolonged QT interval or hypophosphatemia with associated weakness, confusion, and progressive neuromuscular dysfunction). This syndrome is most common among patients weighing less than 70 percent of their ideal body weight and in those receiving parenteral or enteral nutrition, although it

can also occur in those receiving vigorous oral refeeding. Slower refeeding minimizes the risk of serious complications. Phosphorus, magnesium, and electrolyte levels and renal function should be followed closely, and supplements should be administered as needed. Clinical changes and laboratory values requiring immediate attention include altered consciousness, tachycardia, congestive heart failure, atypical abdominal pain, a prolonged QT interval, serum potassium levels below 3.0 mmol per liter, and serum phosphorus levels below 0.8 mmol per liter. Peripheral edema is treated with leg elevation and withholding added salt from the diet; diuretics may exacerbate the edema, and their use should be avoided. Gastrointestinal symptoms are common during refeeding and often persist [1, 2, 3, 12-16].

Psychotherapy, including psychoanalytic therapy, cognitive behavioral therapy emphasizing the correction of distorted thoughts and self-defeating behavior, or cognitive analytic therapy result in improved restoration of weight, return of menses among female patients, and improved psychosocial functioning, as compared with routine treatment, which generally involves education and emotional support [1, 12, 13, 14, 17, 18, 19].

PREVENTION OF EATING DISORDERS

The prevention of eating disorders is a relatively young field. The growing interest in prevention relates to the increased incidence of individuals suffering from eating disorders and severe complications associated with these disorders. Moreover, eating difficulties and extreme preoccupation with weight and shape, which do not fit the complete diagnostic criteria for AN or BN, occur in even larger numbers.

Primary prevention focuses on eliminating the causes of predisposing factors, while secondary prevention addresses reducing the causes and the perpetuating factors of eating problems. The goal of primary prevention is to reduce the incidence of all eating disorders. A number of strategies can be developed to minimize the impact of social pressures, especially pressures on women, to be thin.

Secondary prevention focuses on reducing the duration of eating disorder. For this reason, early detection and intervention are important aspects of secondary prevention, although it is usually difficult to implement strategies for early detection, because individuals with eating problems often attempt to conceal their behavior.

Parents, peers and siblings are in a good position to detect changing attitudes regarding food, weight, and shape. However, the nature of their relationship with the individual at risk or frequency of contact may prevent them from perceiving the problem until it has developed into a "full-blown" eating disorder. Often, teachers are in an excellent position to detect developing eating problems. Not only do teachers spend a lot of time with adolescents and young adults, they have a more objective picture of student behavior and attitude changes.

Doctors, dentists, and other health care workers are often the first to detect an evolving eating disorder. Doctors

should pay careful attention to the symptoms of weight loss and amenorrhea among their adolescent and young adult patients. Also, any bowel problems or digestive complaints should be analyzed more closely for the possible existence of developing eating problems. Dentists should know that severe erosion of the teeth and salivary gland enlargement are often indicators of binge and purging behavior [1, 2].

CONCLUSION

Eating disorders are a growing health problem, even in this part of the world. Prevention strategies should be based on evidence. We have to plan wisely and work collaboratively across sectors to curb this potential epidemic of the century.

REFERENCES

1. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
2. World Health Organisation. The ICD-X Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic Criteria for Research. Geneva: World Health Organisation; 1992.
3. Petricevic PB, Kontic O, Petricevic MM, Kontic MM, Smit G. Mirizzi syndrome – two case reports and a short review of the literature. *Int Surg.* 2011; 96(3):228-32.
4. Kontić M, Kontić O, Donfrid B, Pendić Z. Ethical review of clinical research. *International Journal of Total Quality Management & Excellence.* 2008; 36:1-2.
5. Kontić O, Vasiljević N, Jorga J, Lakić A, Jašović-Gašić M. Richard Morton (1637-1698) – the distinguished physician of the 17th century. *Srp Arh Celok Lek.* 2009; 137(11-12):706-9.
6. Kontić O. Anoreksija i bulimija. 1st ed. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2008.
7. Bruch H. Eating disorders: Obesity, Anorexia Nervosa and the Person Within. New York, NY: Basic Books; 1973.
8. Russell GFM. The history of bulimia nervosa. In: *Handbook of Treatment for Eating Disorders.* New York: The Guilford Press; 1997. p.13
9. Crichton P. Were the Roman emperors Claudius and Vitellius bulimic? *Int J Eat Disord.* 1996; 19(2):203-7.
10. Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F, Furberg H, Lichtenstein P, Pedersen NL. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63:305-12.
11. Kontić O, Vasiljević N, Jorga J, Jašović-Gašić M, Lakić A, Arsić A. Presence of different forms of compensatory behaviors among eating disordered patients. *Srp Arh Celok Lek.* 2010; 138(5-6): 328-32.
12. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders. *Am J Psychiatry.* 2000; 157:1-39.
13. Robin AL, Gilroy M, Dennis AB. Treatment of eating disorders in children and adolescents. *Clin Psychol Rev.* 1998; 18(4):421-46.
14. Zerbe KJ. *The Body Betrayed: Women, Eating Disorders, and Treatment.* Washington, American Psychiatric Press (Softcover edition: *The Body Betrayed: A Deeper Understanding of Women, Eating Disorders, and Treatment*). Carlsbad CA: Gurze Books; 1993.
15. Ferguson CP, La Via MC, Crossan PJ. Are SSRIs effective in underweight AN? *Int J Eating Disord.* 1999; 25:11-7.
16. Walsh BT. Pharmacological treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. In: Fairburn CG, Brownell KD. *Eating Disorders and Obesity.* New York, NY: Guilford Press; 2002; p.325-9.
17. Schmidt U. Cognitive-behavior therapy for children and families. In: Graham PJ. *Eating Disorders and Obesity.* New York: Cambridge University Press; 1998. p.292-4.
18. Kaye W. Can we manage managed care? *Eating Disord Rev.* 1995; 6(1):1-4.
19. Walsh BT, Wilson GT, Loeb KL, Devlin MJ, Pike KM, Roose SP, et al. Medication and psychotherapy in the treatment of bulimia nervosa. *Am J Psychiatry.* 1997; 154:523-31.

Поремећаји исхране

Олга Контитић¹, Нађа Васиљевић¹, Марија Тришовић², Јагода Јорга¹, Анета Лакић^{3,4}, Мирослава Јашовић Гашић^{3,5}

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

²Болница за гинекологију и акушерство, Београд, Србија;

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

⁴Клиника за неурологију и психијатрију за децу и омладину, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁵Клиника за психијатрију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Поремећаји исхране се сматрају хроничним болестима цивилизације. До данас најпознатији и највише проучавани поремећаји исхране су анорексија и булимија нервоза. Анорексија нервоза се сматра једним од најчешћих психијатријских проблема девојака у пубертету и адолесценцији. Висока стопа морталитета и морбидитета, као и све већа експанзија ових поремећаја, објашњавају повећан број истраживања на ову тему. Главна одлика ових поремећаја је јесте измењено понашање у исхрани, било као намерна рестрикција хране, тј. гладовање, или узимање превелике количине хране, тј. преједање. Гладовање, „прескакање“ obroка, намерно изазвано повраћање, претерано вежба-

ње и злоупотреба лаксатива и диуретика ради одржавања или смањења телесне тежине чине компензаторне облике понашања, типичне за ове поремећаје. Најбољи ток лечења се одређује на основу процене болесниковог здравственог стања, удруженог с понашањем и навикама у исхрани, доживљајем сопственог тела, карактерним особинама личности, као и самим развојем и начином функционисања појединца. Коначан план лечења је индивидуалан. Поремећаји исхране су све чешћи здравствени проблем и у овом делу света. Превенција се мора планирати у сарадњи различитих сектора, како би се зауставила епидемија ових болести. **Кључне речи:** поремећаји исхране; анорексија нервоза; булимија нервоза; компензаторни облици понашања

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 унутршња. Текст рада куцати у програму за обраду текста *Word*, латиницом (*Serbian Latin* кодни распоред), са двоструким проредом, искључиво фонтом *Times New Roman* и величином слова 12 тачака (12 pt). Све маргине подесити на 25 mm, величину странице на формат А4, а текст куцати са 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 облим 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. ⁹⁹Tc, II-6, O₂, B₁₂, CD8).

Уколико је рад део магистарске тезе, односно докторске дисертације, или је урађен у оквиру научног пројекта, то треба посебно назначити у напомени на крају текста. Такође, уколико је рад претходно саопштен на неком стручном састанку, навести званичан назив скупа, место и време одржавања.

Рукопис рада доставити одштампан једнострано на белој хартији формата А4 у три примерка. С обзиром на то да се рад куца латиницом, а чланак у часопису штампа ћирилицом, важно је да се у једном примерку рукописа који се предаје за штампу црвеном оловком подвуку речи (фразе, називи, скраћенице итд.) које ће остати у латиници (нпр. јединице мера, називи лекова, хемијске формуле, скраћенице које потичу од страних израза и слично).

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 са Хелсиншким декларацијом, одобрење локалног етичког одбора да се истраживање може извести и да је оно у складу са 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 изјаву 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 аутоцитата (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. Избегавати коришћење скраћеница у кратком садржају, али ако су неопходне, сваку скраћеницу поново објаснити при првом навођењу у тексту.

Децимални бројеви. У тексту рада на српском децималне бројеве писати са зарезом, а у тексту на енглеском, у табелама, на графиконима и другим прилозима, будући да се и у њима наводи и превод на енглеском језику, децималне бројеве писати са тачком (нпр. у тексту ће бити 12,5±3,8, а у табели 12.5±3.8). Кад год је то могуће, број заокружити на једну децималу.

Јединице мера. Дужину, висину, тежину и запремину изражавати у метричким јединицама (метар – *m*, килограм – *kg*, литар – *l*) или њиховим деловима. Температуру изражавати у степенима Целзијуса ($^{\circ}\text{C}$), количину супстанце у молима (*mol*), а притисак крви у милиметрима живиног стуба (*mm Hg*). Све резултате хематолошких, клиничких и биохемијских мерења наводити у метричком систему према Међународном систему јединица (*SI*).

Обим рукописа. Целокупни рукопис рада – који чине насловна страна, кратак садржај, текст рада, списак литературе, сви прилози, односно потписи за њих и легенда (табеле, слике, графикони, схеме, цртежи), насловна страна и сажетак на енглеском језику – мора износити за оригинални рад, саопштење, рад из историје медицине и преглед литературе до 5.000 речи, а за приказ болесника, рад за праксу, едукативни чланак и рад за „Језик медицине” до 3.000 речи; радови за остале рубрике морају имати до 1.500 речи.

Провера броја речи у документу може се извршити у програму *Word* кроз подмени *Tools–Word Count* или *File–Properties–Statistics*.

Табеле. Свака табела треба да буде сама по себи јасно разумљива. Наслов треба откуцати изнад табеле, а објашњења испод ње. Табеле се означавају арапским бројевима по редоследу навођења у тексту, са називом на српском и енглеском језику (*Table*). Табеле радити искључиво у програму *Word*, кроз мени *Table–Insert–Table*, уз дефинисање тачног броја колона и редова који ће чинити мрежу табеле. Десним кликом на мишу – помоћу опција *Merge Cells* и *Split Cells* – спајати, односно делити ћелије. У једну табелу, у оквиру исте ћелије, унети и текст на српском и текст на енглеском језику – никако не правити две табеле са два језика! Куцати фонтом *Times New Roman*, величином слова 12 *pt*, са једноструким проредом и без увлачења текста. Коришћене скраћенице у табели треба објаснити у легенди испод табеле на српском и енглеском језику. Сваку табелу одштампати на посебном листу папира и доставити по један примерак уз сваку копију рада (укупно три примерка табеле за рад који се предаје).

Слике. Слике се означавају арапским бројевима по редоследу навођења у тексту, са називом на српском и енглеском језику (*Figure*). За сваку слику доставити три примерка или три сета у одвојеним ковертама. Примају се искључиво оригиналне фотографије (црно-беле или у боји), на сјајном (глатком, а не мат) папиру, по могућству формата 9×13 *cm* или 10×15 *cm*. На полеђини сваке слике ставити налепницу са редним бројем слике и стрелицом која означава горњи део слике. Водити рачуна да се фотографије не оштете на било који начин. 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 изradi рада.

Чланарина и претплата. Да би рад био објављен у часопису *Српски архив за целокупно 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. Иностране ауторе нису дужни да буду чланови СЛД, нити претплатници на часопис. Додатне информације о чланарини и претплати могу се добити на телефоне 011/3245-149 и 011/3346-963, односно на интернет-страници *Српског архива* (www.srp-arh.rs).

Слање рукописа. Рукопис рада и сви прилози уз рад могу се доставити препорученом поштом, имејлом (srp-arhiv@bvcom.net), електронски преко система за пријављивање на сајту *Српског архива* (www.srp-arh.rs) или лично, доласком у Уредништво. Уколико се рад шаље поштом или доноси у Уредништво, текст се доставља одштампан у три примерка и нарезан на *CD* (снимљени материјал треба да је идентичан оном на папиру).

Напомена. Рад који не испуњава услове овог упутства не може бити упућен на рецензију и биће враћен ауторима да га допуне и исправе. Придржавањем упутства за писање рада за *Српски архив* знатно ће се скратити време целокупног процеса до објављивања рада у часопису, што ће позитивно утицати на квалитет и редовност излагања свезака.

Адреса:

Српско лекарско друштво
Уредништво часописа „Српски архив за целокупно лекарство”
ул. Џорџа Вашингтона 19
11000 Београд, Србија

E-mail: srp-arhiv@bvcom.net

Интернет-адреса: www.srp-arh.rs

General instructions. The text of the manuscript should be typed in *Word* format, Roman alphabet (*Serbian Latin*), with double spacing, using exclusively the *Times New Roman* font, and font size 12 pt. The text should be prepared with margins set to 25 mm and onto A4 paper size, aligned left and the initial lines of all paragraphs indented 10 mm, without hyphenation. Tabs and successive blank spaces are not to be used for text alignment; instead, ruler alignment control tool and toolbars are suggested. Only one space follows after any punctuation mark. If special signs (symbols) are used in the text, use the *Symbol* font. References cited in the text are numbered with Arabic numerals in the parenthesis (for example: [1, 2]), in order of appearance in the text. Pages are numbered consecutively within the bottom margin, beginning from the title page.

Write short and clear sentences. The terms taken from foreign literature should be translated into comprehensible English. All foreign words or syntagms that have a corresponding term in English should be replaced by that term. Generic names should be exclusively used for the names of drugs. Devices (apparatuses, instruments) are termed by trade names, while their name and place of production should be indicated in the brackets. If a letter-number combination is used, the number should be precisely designated in superscript or subscript (i.e., ^{99}Tc , IL-6, O_2 , B_{12} , CD8).

If the paper is a part of the master's or doctoral thesis, or a research project, that should be designated in a separate note at the end of the text. Also, if the article was previously presented at any scientific meeting, write the name, venue and time of the meeting.

The manuscript should be printed on one side of the white A4 sheet of paper, and submitted in three (3) copies.

Clinical trials. Clinical trial is defined as any research related to human subjects involving one or more health related interventions in order to evaluate the effects on health outcomes. The trial registration number should be included as the last line of the abstract.

Ethical approval. Manuscripts with human medical research, or patients case histories should contain a statement that the subjects written consent was obtained, according to the Declaration of Helsinki, the study has been approved by local ethics committee and conforms to the legal standards. Experimental studies with human material and animal studies should contain statement of the institutional ethics committee and meet local legal standards.

Conflict of interest statement. A disclosure statement from all authors declaring any potential interest or stating that the authors have no conflict of interest. For additional information on different types conflict of interest, see World Association of Medical Editors (WAME, www.wame.org) policy statement on conflict of interest.

Authorship. All individuals listed as authors should be qualified for authorship. Every author should have participated sufficiently in writing the article in order to take responsibility for the whole article and results presented in the text. Authorship is based only on: crucial contribution to the article conception, obtaining of results or analysis and interpretation of results; design of manuscript or its critical review of significant intellectual value; final revision of the manuscript being prepared for publication (http://www.icmje.org/ethical_1author.html).

The authors shall enclose the description of contribution to the manuscript of any co-author individually. Funding, collection of data or general supervision of the research group alone cannot justify authorship. All other individuals having contributed to the preparation of the article shall be mentioned in the *Acknowledgment* section, with description of their activities, and their written consent.

Title page. The separate, cover sheet, of the manuscript should include the following: title of the article without any abbreviations; each author's full names and family names (no titles), indexed by numbers; name and institutional address of the author(s), in order corresponding to the indexed numbers of the authors; name and family name, corresponding address, phone and fax number, and e-mail address of one of the authors should be typed at the bottom of the page.

Summary. Along with the original article, communication, review article, case report, article on history of medicine, article for "Language of medicine" and article for practitioners, the abstract not exceeding 100-250 words should be typed on a separate sheet of paper. In the original article, the summary shall have the following structure: Introduction, Objective, Methods,

Results and Conclusion. Each segment shall be typed in a separate paragraph using boldface. The most significant results (numerical values), statistical analysis and level of significance are to be included. In case reports, the summary shall consist of the following: Introduction, Case outline and Conclusion. Each segment shall be typed in a separate paragraph using boldface. In other types of articles, the summary has no special outline.

Keywords. The keywords need not repeat words in the title and should be relevant or descriptive. Keywords shall be typed below the abstract (3 to 6 words). *Medical Subject Headings – MeSH* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>) are to be used for selection of the keywords.

Structure of the article. All section headings should be in capital letters using boldface. Original articles shall have the following section headings: Introduction, Objective, Methods, Results, Discussion, Conclusion and References. The review article includes: Introduction, corresponding section headings, Conclusion, and References. The author of a review article should cite at least five auto-citations (references of which he was the author or co-author of the paper) of papers published in peer-reviewed journals. Co-authors, if any, should cite at least one auto-citation of papers also published in peer-reviewed journals. The case report should consist of: Introduction, Case outline, Discussion and References. No names of patients, initials or numbers of medical records, particularly in illustrations, should be mentioned. Case Reports should not have more than seven authors.

Abbreviations. To be used only if appropriate, for very long names of chemical compounds, or as well-known abbreviations (standard abbreviations such as DNA, AIDS, HIV, ATP etc.). Full meaning of each abbreviation should be indicated when it is first mentioned in the text unless it is a standard unit of measure. No abbreviations are allowed in the title. Abbreviations in the abstract should be avoided, but if they have to be used, each of them should be explained when first mentioned in the text.

Units of measure. Length, height, weight and volume should be expressed in metric units (metre – *m*, kilogram – *kg*, litre – *l*) or subunits. Temperature should be in Celsius degrees ($^{\circ}\text{C}$), quantity of substance in moles (*mol*), and blood pressure in millimetres of mercury column (*mm Hg*). All results of haematological, clinical and biochemical measurements should be expressed in the metric system according to the International System of Units (SI units).

Length of the manuscript. The entire text of the manuscript – title page, summary, the whole text, list of references, all enclosures including captions and legends (tables, photos, graphs, schemes, sketches) – must have maximum 5,000 words for original articles, communications, review articles and articles on history of medicine, and 3,000 words for case reports, articles for practitioners, educational articles and articles for "Language of medicine"; for any other section maximum is 1,500 words.

To check the required number of words in your manuscript, you may use the menu *Tools–Word Count*, or *File–Properties–Statistics*.

Tables. Each table, with its legend, should be self-explanatory. The title should be typed above the table and any explanatory information under the table. Tables should be numbered in Arabic numerals in order of citation in the text. Use *Word* format, the menu *Table–Insert–Table*, inserting the adequate number of rows and columns. By the right click of the mouse, use the options *Merge Cells* and *Split Cells*. Use *Times New Roman*, font size 12 pt, with single spacing and no indent to draw the tables. Abbreviations used in tables should be explained in the legend below the respective table. Each table should be printed on a separate sheet of paper and submitted in one copy for each copy of the manuscript (i.e., three copies of tables for each manuscript submitted).

Photographs. Photographs are numbered in Arabic numerals in order of citation in the text. Each photograph is submitted in three copies or three sets in separate envelopes. Only original photographs (black and white or colour), on smooth (shiny, and not matt) paper are acceptable, in $9\times 13\text{ cm}$ or $10\times 15\text{ cm}$ in size, if possible. Each photograph should be labelled on the back. The label should contain the ordinal number of the photo and an arrow designating the top of the photograph. Take care not to damage the photographs in any way. Photographs taken by digital camera should be written on CD and printed on paper, as well, and submitted as such, taking care of the quality (sharpness) and size of digital recording. Resolution of

300 *dpi*, photograph format of 10×15 *cm* and format of the picture *.JPG* or *.TIF* are advisable. If authors are not able to provide original photographs, then the photos should be scanned as *Grayscale* with resolution of 300 *dpi*, in original size and written on CD.

Photographs may be printed and published in colour, but the expenses shall be covered by the author.

Graphs. Graphs should be plotted in *Excel* in order to see the respective values distributed in the cells. The same graphs should be linked to *Word* document, numbered in Arabic numerals by order of citation in the text. Abbreviations used in graphs should be explained in the legend below the respective graph. Each graph should be printed on a separate sheet of paper and submitted in one copy for each copy of the manuscript (i.e., three copies of tables for each manuscript submitted).

Schemes (sketches). Schemes should be drawn in *Corel Draw* or *Adobe Illustrator* (programmes for drawing vectors, curves, etc.). The text in the schemes is to be typed in *Times New Roman*, font size 10 *pt*. Each scheme should be printed on a separate sheet of paper and submitted in one copy for each copy of the manuscript (i.e., three copies of schemes for each manuscript submitted). The abbreviations used in the scheme should be explained in the legend below it.

Acknowledgment. List all those individuals having contributed to preparation of the article but having not met the criteria of authorship, such as individuals providing technical assistance, assistance in writing the paper or running the department securing general support. Financial and all other support in the form of sponsorship, grants, donations of equipment and medications, etc., should be mentioned, too.

References. The reference list is the responsibility of the authors. Cited articles should be readily accessible to the journals readership. References should be numbered in Arabic numerals in order of citation in the text. The overall number of references should not exceed 30, except in literature reviews, where maximum 50 is acceptable. The number of citations of original articles must be at least 50% of the total number of references, and the number of citations of books, chapters and literature reviews less than 20%. The majority of the cited articles should not be older than five years. Abstracts should be avoided as references, and those older than two years should not be included in citations. The references of articles accepted for publication should be designated as "*in press*" with the enclosed proof of approval for publication.

The references are cited according to the Vancouver style (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*), rules and formats established by the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org>), used by the U.S. National Library of Medicine and scientific publications data bases. Examples of citing publications (journal

articles, books and other monographs, electronic, unpublished and other published material) could be found on the web site http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. In citation of references the defined standards should be strictly followed because it is the essential factor of indexing for classification of scientific journals. Proper citation of references would render *Serbian Archives of Medicine* a journal of higher quality and rating in the list of world scientific journals.

Cover letter. The cover letter should be enclosed with the manuscript, which is signed by all authors and includes the following: statement that the paper has never been published and concurrently submitted for publication to any other journal; and statement that the manuscript has been read and approved by all authors who have met the criteria of authorship. In addition, the authors shall submit the following copies of all permits for: reproduction of formerly published material, use of illustrations and publication of information on known people or disclosure of the names of people having contributed to the work.

Membership fee and subscription rates. Foreign authors are under no obligation to be members of the Serbian Medical Society or to be subscribed to the *Serbian Archives of Medicine* in order to have their article published in the journal. However, if it is their wish to do so, all the relevant information may be obtained at the email address of the Editorial Board: srparhiv@bvcom.net.

Submission of papers. Papers and all enclosures may be sent by registered mail (in three printed copies and on CD, with the version identical to that on paper), by email (srparhiv@bvcom.net) or electronically via the Serbian Archives site (www.srp-arh.rs).

Note. The papers not complying with these instructions shall not be reviewed and shall be returned to the authors for revision. Observing the instructions for preparation of papers in *Serbian Archives of Medicine* will shorten the time of the entire process of publication and will have a positive effect on the quality and timely release of the journal.

For further information, please contact us at the following address:

Address:

Srpsko lekarsko društvo
Uredništvo časopisa "Srpski arhiv za celokupno lekarstvo"
ul. Džordža Vašingtona 19
11000 Beograd
Serbia

E-mail: srparhiv@bvcom.net

Web site: www.srp-arh.rs

ОПШТА УПУТСТВА

- ☐ *Word*
- ☐ *latinica*
- ☐ *Times New Roman*
- ☐ 12 *pt*
- ☐ све маргине 2,5 cm
- ☐ страница A4
- ☐ лево поравнање
- ☐ увлачење пасуса 10 *mm*
- ☐ литература у тексту у заградама [...]

ПРВА СТРАНИЦА

- ☐ Наслов рада без скраћеница
- ☐ Пуна имена и презимена аутора
- ☐ Званичан назив установа, место, држава
- ☐ Контакт-адреса, телефон, e-mail

ПОСЕБНА СТРАНИЦА

Кратак садржај (100-250 речи)

Оригиналан рад:

- ☐ Увод
- ☐ Циљ рада
- ☐ Методе рада
- ☐ Резултати
- ☐ Закључак
- ☐ Кључне речи (3-6)

Приказ болесника:

- ☐ Увод
- ☐ Приказ болесника
- ☐ Закључак
- ☐ Кључне речи (3-6)

Остали типови радова:

- ☐ нема сегмената

ТЕКСТ РАДА

Оригиналан рад (до 5.000 речи):

- ☐ Увод
- ☐ Циљ рада
- ☐ Методе рада
- ☐ Резултати
- ☐ Дискусија
- ☐ Закључак
- ☐ (Захвалница)
- ☐ Литература (Ванкуверски стил)

Приказ болесника (до 3.000 речи):

- ☐ Увод
- ☐ Приказ болесника
- ☐ Дискусија
- ☐ (Захвалница)
- ☐ Литература (Ванкуверски стил)

Преглед литературе, саопштење,

рад из историје медицине,

рад за „Језик медицине” (до 5.000 речи):

- ☐ Увод
- ☐ Одговарајући поднаслови
- ☐ Закључак
- ☐ (Захвалница)
- ☐ Литература (Ванкуверски стил, пет аутоцитата 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)

- ☐ Схema 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 (Цорџа
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

