

СРПСКИ АРХИВ

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

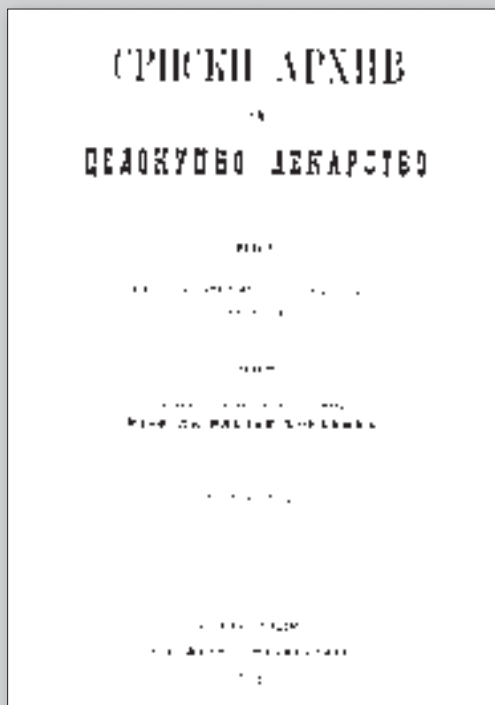


ГОДИШТЕ 140.
НОВЕМБАР-ДЕЦЕМБАР 2012.
СВЕСКА 11-12

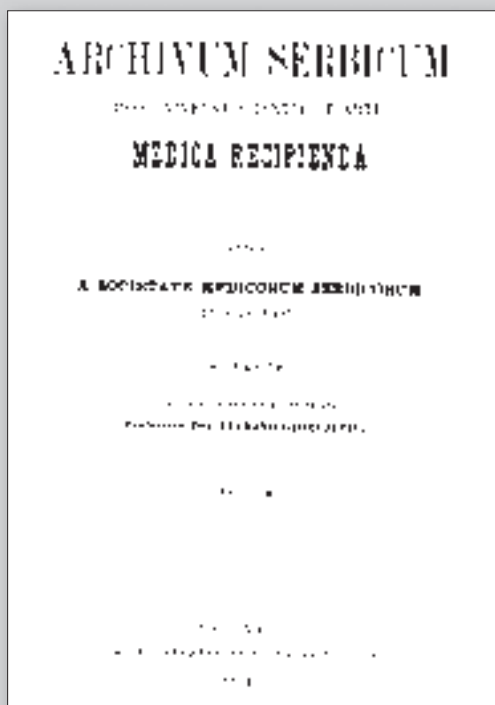
VOLUME 140
NOVEMBER-DECEMBER 2012
NUMBER 11-12

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 публикавање на другим местима. Радови не смеју да буду претходно штампани на другим местима (делимично или у потпуности).

Приспели рукопис 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 тврђе произвођача.

Подносени рукопис подразумева да је његово публикавање 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

Академик Небојша Лалић
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
Академик Владисав Стефановић
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 NOVEMBER-DECEMBER 2012 NUMBER 11-12

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

КЛИНИЧКА ПРОЦЕНА ЗНАКОВА И СИМПТОМА ГРЕЈВСОВЕ ОФТАЛМОПАТИЈЕ	694-698
Мирјана А. Јанићијевић-Петровић, Татјана Шаренац, Сунчица Срећковић, Катарина Јанићијевић, Марко Петровић, Дејан Вуловић	
CLINICAL EVALUATION OF GRAVES OPHTHALMOPATHY	
Mirjana A. Janićijević-Petrović, Tatjana Šarenac, Sunčica Srećković, Katarina Janićijević, Marko Petrović, Dejan Vulović	
ПОРЕЂЕЊЕ БОЛЕСНИКА С НОРМОТЕНЗИВНИМ И СИМПЛЕКС ГЛАУКОМОМ ПРЕМА СТАРОСТИ И ПОЛУ	699-703
Милан Стојчић, Параскева Хентова-Сенћанић, Биљана Стојчић, Иван Сенћанић	
COMPARISON OF NORMOTENSIVE AND GLAUCOMA SIMPLEX PATIENTS ACCORDING TO AGE AND SEX	
Milan Stojić, Paraskeva Hentova-Senčanić, Biljana Stojić, Ivan Senčanić	
ЕФЕКТИ ОРТОГНАТСКОГ ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА НА КРЕТЊЕ ДОЊЕ ВИЛИЦЕ ОСОБА С МАНДИБУЛАРНИМ ПРОГНАТИЗМОМ	704-710
Владимир Синобад, Слободан Додић, Љиљана Страјнић, Мирослав Вукадиновић	
THE EFFECTS OF ORTHOGNATHIC SURGERY ON MANDIBULAR MOVEMENTS IN PATIENTS WITH MANDIBULAR PROGNATHISM	
Vladimir Sinobad, Slobodan Dodić, Ljiljana Strajnić, Miroslav Vukadinović	
SHORT QT INTERVAL IS UNRELIABLE MARKER OF ANABOLIC ANDROGENIC STEROID ABUSE IN COMPETITIVE ATHLETES	711-716
Vitomir Djordjević, Ivan Stanković, Alja Vlahović Stipac, Biljana Putniković, Aleksandar N. Nešković	
КРАТАК QT ИНТЕРВАЛ НИЈЕ ПОУЗДАН ПОКАЗАТЕЉ ЗЛОУПОТРЕБЕ АНДРОГЕНИХ АНАБОЛИЧКИХ СТЕРОИДА КОД ПРОФЕСИОНАЛНИХ СПОРТИСТА	
Витомир Ђорђевић, Иван Станковић, Аља Влаховић Стипац, Биљана Путниковић, Александар Н. Нешковић	
КВАЛИТЕТ ЛЕЧЕЊА ОСОБА ОБОЛЕЛИХ ОД ГИХТА У ОДНОСУ НА ПРЕПОРУКЕ EULAR	717-721
Марија Радак-Перовић, Мирјана Златковић-Швенда	
QUALITY OF TREATMENT IN GOUTY PATIENTS CONSIDERING EULAR RECOMMENDATIONS	
Marija Radak-Perović, Mirjana Zlatković-Švenda	
EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-MONTHLY IBANDRONATE TREATMENT IN PATIENTS WITH LOW BONE MINERAL DENSITY – ESTHER STUDY: 24 MONTHS OF FOLLOW-UP	722-727
Katarina Simić Pašalić and ESTHER Study Group	
ЕФИКАСНОСТ И СИГУРНОСТ ЛЕЧЕЊА БОЛЕСНИЦА СА СМАЊЕНОМ МИНЕРАЛНОМ ГУСТИНОМ КОСТИ ЈЕДНОМЕСЕЧНОМ ДОЗОМ ИБАНДРОНАТА – СТУДИЈА ESTHER: КЛИНИЧКО ПРАЋЕЊЕ ТОКОМ 24 МЕСЕЦА	
Катарина Симић Пашалић и ESTHER студијска група	
RESULTS AND EXPERIENCES AFTER 2000 PERFORMED HYSTEROSCOPES	728-731
Vesna Kopitović, Dragan Budakov, Aleksandra Trninić Pjević, Sonja Pop-Trajković, Srdjan Djurdjević, Djordje Ilić, Artur Bjelica, Aleksandra Kapamadžija, Stevan Milatović	
РЕЗУЛТАТИ И ИСКУСТВА НАКОН ДВЕ ХИЉАДЕ ХИСТЕРОСКОПИЈА	
Весна Копитовић, Драган Будаков, Александра Трнинић Пјевић, Соња Поп-Трајковић, Срђан Ђурђевић, Ђорђе Илић, Артур Бјелица, Александра Капамација, Стеван Милатовић	
ЛЕЧЕЊЕ ОТВОРЕНИХ СЕГМЕНТНИХ ПРЕЛОМА ПОТКОЛЕНИЦЕ МЕТОДОМ СПОЉАШЊЕ СКЕЛЕТНЕ ФИКСАЦИЈЕ	732-737
Иван Голубовић, Зоран Вукашиновић, Предраг Стојиљковић, Зоран Голубовић, Соња Стаменић, Стево Најман	
OPEN SEGMENTAL FRACTURES OF THE TIBIA TREATED BY EXTERNAL FIXATION	
Ivan Golubović, Zoran Vukašinović, Predrag Stojiljković, Zoran Golubović, Sonja Stamenić, Stevo Najman	
MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE DEVELOPING PROXIMAL FEMUR: A BIOMECHANICAL PERSPECTIVE	738-745
Marija Djurić, Petar Milovanović, Danijela Džonić, Arsa Minić, Michael Hahn	
МОРФОЛОШКА ОБЕЛЕЖЈА ПРОКСИМАЛНОГ ОКРАЈКА БУТНЕ КОСТИ ТОКОМ РАЗВОЈА: БИОМЕХАНИЧКИ АСПЕКТИ	
Марија Ђурић, Петар Миловановић, Данијела Џонић, Арса Минић, Михаел Хан	
ПРИМЕНА ХИДРОКИНЕЗИТЕРАПИЈЕ У ЛЕЧЕЊУ ДЕЦЕ С ЦЕРЕБРАЛНОМ ПАРАЛИЗОМ	746-750
Лидија Димитријевић, Бојко Бјелаковић, Милица Лазовић, Ивона Станковић, Христина Чоловић, Мирјана Коцић, Драган Златановић	
AQUATIC EXERCISE IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY	
Lidija Dimitrijević, Bojko Bjelaković, Milica Lazović, Ivona Stanković, Hristina Čolović, Mirjana Kocić, Dragan Zlatanović	
SEROPREVALENCE STUDY IN VOJVODINA (SERBIA) FOLLOWING 2009 PANDEMIC INFLUENZA A(H1N1)v	751-755
Vladimir Petrović, Zorica Šeguljev, Jasminka Nedeljković, Miodub Ristić	
СТУДИЈА ПРЕВАЛЕНЦИЈЕ АНТИТЕЛА У ВОЈВОДИНИ (СРБИЈА) НАКОН ПАНДЕМИЈЕ ГРИПА А (H1N1)v 2009. ГОДИНЕ	
Владимир Петровић, Зорица Шегуљев, Јасминка Недељковић, Миољуб Ристић	
ВЕЗИКОВАГИНАЛНЕ ФИСТУЛЕ – РЕЗУЛТАТИ ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА ТОКОМ ДЕСЕТОГОДИШЊЕГ ПЕРИОДА	756-759
Милан Радовановић, Зоран Џамић, Александар Вуксановић, Томислав Пејчић, Предраг Никић	
VESICOVAGINAL FISTULAS: RESULTS OF SURGICAL TREATMENT DURING TEN YEARS	
Milan Radovanović, Zoran Džamić, Aleksandar Vuksanović, Tomislav Pejić, Predrag Nikić	

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА • CASE REPORTS

ПОРОДИЧНА ПАРАЦЕНТРИЧНА ИНВЕРЗИЈА КРАТКОГ КРАКА ХРОМОЗОМА X (Xp21.2p11.23) И ВЕЗА С АУТИСТИЧНИМ ПОРЕМЕТАЈИМА	760-764
Милица Пејовић Милованчевић, Марија Вешаћ, Марко Јелисавчић, Снежана Никшић, Гордана Радивојевић Пилић, Вања Мандић Маравић	
FAMILY PARACENTRIC INVERSION OF THE SHORT ARM OF CHROMOSOME X (Xp21.2p11.23) AND CONNECTION WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS	765-767
Milica Pejović Milovančević, Marija Vešić, Marko Jelisavčić, Snežana Nikšić, Gordana Radivojević Pilić, Vanja Mandić Maravić	
ПСЕУДОАНЕУРИЗМА УСХОДНЕ АОРТЕ КАО КАСНА КОМПЛИКАЦИЈА ОПЕРАЦИЈЕ АОРТНЕ ВАЛВУЛЕ	768-771
Илија Билбија, Милош Велиновић, Миле Вранеш, Петар Ђукић, Драгутин Савић, Светозар Путник	
ASCENDING AORTA FALSE ANEURYSM AS A LATE COMPLICATION OF AORTIC VALVE SURGERY	772-776
Ilija Bilbija, Miloš Velinović, Mile Vraneš, Petar Djukić, Dragutin Savić, Svetozar Putnik	
MYSTERY CALLED SARCOIDOSIS: FORTY-FOUR YEARS FOLLOW-UP OF CHRONIC SYSTEMIC DISEASE	777-781
Vesna Škodrić-Trifunović, Violeta Vučinić, Sanja Simić-Ogrizović, Ruža Stević, Mihailo Stjepanović, Katarina Ilić, Živorad Savić	
МИСТЕРИЈА ЗВАНА САРКОИДОЗА: ЧЕТРДЕСЕТ И ЧЕТИРИ ГОДИНЕ КЛИНИЧКОГ ПРАЋЕЊА ХРОНИЧНЕ СИСТЕМСКЕ БОЛЕСТИ	782-785
Весна Шкодрић-Трифунковић, Виолета Вучинић, Сања Симић-Огризовић, Ружа Стевић, Михаило Стјепановић, Катарина Илић, Живорад Савић	
БИЛИОБРОНХИЈАЛНА ФИСТУЛА КАО ПОСЛЕДИЦА БЕНИГНЕ СТЕНОЗЕ И ПЕРКУТАНЕ ДИЛАТАЦИЈЕ ЖУЧНИХ ВОДОВА	786-791
Радоје Чоловић, Никица Грубор, Марко Каитовић, Стојан Латинчић, Наташа Чоловић	
BILIOBRONCHIAL FISTULA SECONDARY TO PERCUTANEOUS DILATATION OF THE BENIGN BILIARY STRICTURE	792-799
Radoje Čolović, Nikica Grubor, Marko Kaitović, Stojan Latinčić, Nataša Čolović	
COMBINED LYMPHANGIOMA AND HEMANGIOMA OF THE SPLEEN IN A PATIENT WITH KLIPPEL-TRÉNAUNAY SYNDROME	800-805
Marko Spasić, Dragče Radovanović, Dragan Čanović, Goran Azanjas, Predrag Djurdjević, Slobodanka Mitrović	
КОМБИНОВАНИ ЛИМФАНГИОМ И ХЕМАНГИОМ СЛЕЗИНЕ КОД БОЛЕСНИЦЕ С КЛИПЕЛ-ТРЕНОНЕОВИМ СИНДРОМОМ	806-811
Марко Спасић, Драгче Радовановић, Драган Чановић, Горан Азањац, Предраг Ђурђевић, Слободанка Митровић	
PFA-100 TEST IN THE DETECTION OF PLATELET DYSFUNCTION AND MONITORING DDAVP IN A PATIENT WITH LIVER CIRRHOSIS UNDERGOING INGUINAL HERNIA REPAIR	814-816
Dragica Vučelić, Milka Golubović, Miloš Bjelović	
ЗНАЧАЈ ТЕСТА PFA-100 У УТВРЂИВАЊУ ДИСФУНКЦИЈЕ ТРОМБОЦИТА И ЕФИКАСНОСТИ DDAVP КОД БОЛЕСНИКА С ЦИРОЗОМ ЈЕТРЕ ПОДВРГНУТОГ РЕПАРАЦИЈИ ПРЕПОНСКЕ КИЛЕ	818-823
Драгица Вучелић, Милка Голубовић, Милош Бјеловић	

ПРЕГЛЕДИ ЛИТЕРАТУРЕ • REVIEW ARTICLES

МАНИФЕСТАЦИЈЕ КОНТАКТНЕ АЛЕРГИЈЕ	786-791
Марина Јовановић	
MANIFESTATIONS OF CONTACT ALLERGY	792-799
Marina Jovanović	
ENDOVASCULAR AORTIC REPAIR: FIRST TWENTY YEARS	800-805
Igor Končar, Momčilo Čolić, Nikola Ilić, Slobodan Cvetković, Marko Dragaš, Ilija Činara, Dušan Kostić, Lazar Davidović	
ПРВИХ ДВАДЕСЕТ ГОДИНА ЕНДОВАСКУЛАРНОГ ТРЕТМАНА ОБОЉЕЊА АОРТЕ	806-811
Игор Кончар, Момчило Чолић, Никола Илић, Слободан Цветковић, Марко Драгаш, Илијас Чинара, Душан Костић, Лазар Давидовић	
ПЕДЕСЕТ ГОДИНА СУПКЛИНИЧКОГ ПРИМАРНОГ АЛДОСТЕРОНИЗМА: ЗНАЧАЈ РАНЕ ДИЈАГНОЗЕ	814-816
Јасмина Ћирић, Милош Жарковић, Биљана Белеслин	
FIFTY YEARS OF SUBCLINICAL PRIMARY ALDOSTERONISM: IMPORTANCE OF EARLY DIAGNOSIS	818-823
Jasmina Ćirić, Miloš Žarković, Biljana Beleslin	
PREMATURE OVARIAN FAILURE	814-816
Svetlana Vujović, Miomira Ivović, Milina Tančić-Gajić, Ljiljana Marina, Marija Barać, Zorana Arizanović, Ana Nenezić, Maja Ivanišević, Jelena Micić, Silvija Sajić, Dragan Micić	
ПРЕВРЕМЕНА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА ЈАЈНИКА	818-823
Светлана Вујовић, Миомира Ивовић, Милина Танчић-Гајић, Љиљана Марина, Марија Бараћ, Зорана Аризановић, Ана Ненезић, Маја Иванишевић, Јелена Мицић, Силвија Сајић, Драган Мицић	

ПИСМО УРЕДНИШТВУ • LETTER TO THE EDITOR

RISK FACTORS FOR ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN H1N1	814-816
Beuy Joob, Viroj Wiwanitkit	
AUTHORS' REPLY	818-823
Radojica Stolić, Zorana Djordjević	

ОД УРЕДНИШТВА	814-816
----------------------------	----------------

УПУТСТВО АУТОРИМА • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS	818-823
---	----------------

Српско лекарско друштво ове године обележава 140 година постојања и рада, а часопис „Српски архив за целокупно лекарство“ 140. волумен у оквиру својих издања, као један од најстаријих медицинских часописа у Европи. Часопис је током времена представљао одраз стања и потреба у оквиру лекарске струке и еволуирао је од билтенског и листа едукативног карактера до периодичне публикације која објављује стручне и научне радове из свих области медицине и стоматологије. За стални успон у квалитету часописа и његову несумњиву улогу у оквиру српске медицине заслужни су бројни уредници и чланови уређивачког одбора током деценија постојања. Рад уредника и уређивачког одбора је знатно допринео афирмисању статуса часописа у оквиру не само наше средине, већ и међународно признатих норматива издавачке делатности. Нове идеје и напори да се профил часописа даље усаглашава јесу потреба времена и развоја медицине у свету и код нас. У овом броју први пут објављујемо списак уредника „Српског архива за целокупно лекарство“ од почетка излажења часописа до данас, на основу доступних библиографских података и архиве часописа.

*Павле Миленковић,
главни и одговорни уредник*

ДОСАДАШЊИ ГЛАВНИ УРЕДНИЦИ „СРПСКОГ АРХИВА ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО“

1. Владан Ђорђевић (1874)
2. Милан Јовановић Батут (1895)
3. Јован Данић (1896–1914; 1919–1924)
4. Војислав Михаиловић (1920–1923)
5. Букић Пијаде (1924)
6. Милан Петровић (1924–1933)
7. Милош Н. Ђорић (1926–1928)
8. Владимир Спужић (1928–1929)
9. Драгољуб Сретеновић (1933–1939)
10. Бранислав Станојевић (1937–1940; 1946; 1951–1953)
11. Душан Борић (1940–1941)
12. Војислав Арновљевић (1946–1947)
13. Илија Ђуричић (1947–1949)
14. Димитрије Јовчић (1949–1951)
15. Милутин Ђуришић (1953–1955)
16. Станоје Стефановић (1955–1957)
17. Слободан Ђорђевић (1958–1974; 1979–1983)
18. Владимир Славковић (1963–1964; 1991–2002)
19. Ратибор Мићић (1974–1978; 1979)
20. Драгослав Савић (1983–1990)
21. Славољуб Јовановић (1990)
22. Милосав Ристић (1990)
23. Војислав Н. Перишић (2003)
24. Мирјана Лапчевић (2003–2011)
25. Павле Миленковић (2012–)

This year the Serbian Medical Society is celebrating 140 years of existence and work, and the Serbian Archives of Medicine, the official journal of the Serbian Medical Society, as one of the oldest medical journals in Europe, 140th issue of its publications. Over the time the Journal has been representing the reflection of conditions and needs within medical profession and has evolved from a bulletin and a paper of educational character to a periodical that publishes expert and scientific papers from all fields of medicine and stomatology. Over the decades of its existence numerous editors and members of the Editorial Board deserve merit for the permanent rise of the Journal's quality and its doubtless role within the framework of Serbian medicine. The work of the editors and the Editorial Board has significantly contributed to the affirmation of the Journal status, not only within the framework of our midst, but also among the internationally recognized norms of publication activities. New ideas and efforts for the Journal's profile to be further accorded are the need of time and development of medicine worldwide and domestically. In this issue we are publishing for the first time the list of editors of the Serbian Archives of Medicine from the beginning of its publication until today, based on the available bibliographic data and the archives of the Journal.

*Pavle Milenković,
Editor-in-Chief*

UP-TO-DATE EDITORS-IN-CHIEF OF THE SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

1. Vladan Djordjević (1874)
2. Milan Jovanović Batut (1895)
3. Jovan Danić (1896–1914; 1919–1924)
4. Vojislav Mihailović (1920–1923)
5. Bukić Pijade (1924)
6. Milan Petrović (1924–1933)
7. Miloš N. Djorić (1926–1928)
8. Vladimir Spužić (1928–1929)
9. Dragoljub Sretenović (1933–1939)
10. Branislav Stanojević (1937–1940; 1946; 1951–1953)
11. Dušan Borić (1940–1941)
12. Vojislav Arnovljević (1946–1947)
13. Ilija Djuričić (1947–1949)
14. Dimitrije Jovčić (1949–1951)
15. Milutin Djurišić (1953–1955)
16. Stanoje Stefanović (1955–1957)
17. Slobodan Djordjević (1958–1974; 1979–1983)
18. Vladimir Slavković (1963–1964; 1991–2002)
19. Ratibor Mičić (1974–1978; 1979)
20. Dragoslav Savić (1983–1990)
21. Slavoljub Jovanović (1990)
22. Milosav Ristić (1990)
23. Vojislav N. Perišić (2003)
24. Mirjana Lapčević (2003–2011)
25. Pavle Milenković (2012–)

Клиничка процена знакова и симптома Грејвсове офталмопатије

Мирјана А. Јанићијевић-Петровић¹, Татјана Шаренац¹, Сунчица Срећковић¹,
Катарина Јанићијевић², Марко Петровић², Дејан Вуловић²

¹Клиника за офталмологију, Клинички центар, Крагујевац, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Грејвсова офталмопатија је аутоимунско обољење које је у директној вези са дисфункцијама штитасте жлезде. Код око половине болесника са Грејвсовом болешћу јављају се промене на оку. Оне настају услед инфилтрације ретробулбарног масног ткива и екстраокуларних мишића запаљењским ћелијама. Ултразвучни преглед орбите даје податке о стању ретробулбарног масног ткива и дебљини екстраокуларних мишића.

Циљ рада Циљ рада је био да се покаже клинички значај ултразвучног прегледа орбите у дијагностици током клиничког праћења болесника са Грејвсовом офталмопатијом.

Методе рада У периоду 2008–2010. године у Клиници за офталмологију Клиничког центра у Крагујевцу прегледана су 154 болесника са Грејвсовом офталмопатијом. Офталмолошки преглед болесника је обухватио: испитивање оштрине вида (Снеленове таблице), биомикроскопски преглед, апланациону тонометрију, директну и индиректну офталмоскопију, тест на суво око и егзофталмометрију (Хертел). Ултразвучни преглед орбите и мерење екстраорбиталних мишића вршени су Б-скеном.

Резултати Обољење је било чешће код жена старих 36–45 година (79,87%). Највећи број је имао хипертиреозидизам (54,55%). У односу на трајање болести, најчешћи су били следећи клинички знаци: обострана птоза, хемоза вежњача и периорбитални едем. Подаци показују да је највећи број болесника имао увећан медијални прави мишић.

Закључак Грејвсова офталмопатија је најчешћи знак обољења штитасте жлезде. Ехографским прегледом орбите уочен је проширен ехограм и измерена дебљина екстраокуларних мишића. Компјутеризована томографија и магнетна резонанција се примењују код болесника с недовољно испољеном клиничком сликом обољења. Предности ултразвучног прегледа били су: лакоћа извођења, комфор за болесника, кратко трајање прегледа и могућност понављања испитивања.

Кључне речи: Грејвсова офталмопатија; ултразвук; екстраокуларни мишићи

УВОД

Грејвсова (*Graves*) офталмопатија је аутоимунско обољење које је у директној вези са дисфункцијама штитасте жлезде, као што су Грејвсов хипертиреозидизам (80%), Хашимотов (*Hashimoto*) тиреоидитис (10–15%) и неклассификовани поремећаји функције штитасте жлезде (5%) [1].

Најчешћи клинички знак је обострана птоза, углавном код одраслих особа [2]. Код око половине болесника са Грејвсовом болешћу испољавају се промене на очима [3]. Оне настају услед инфилтрације ретробулбарног масног ткива и екстраокуларних мишића запаљењским ћелијама. Од осталих клиничких знакова заступљени су: протрузија булбуса, ретракција капака, периорбитални едем, двослика, конјунктивална хиперемичка и оптичка неуропатија са смањењем оштрине вида. Клиничким прегледом екстраокуларних мишића добијају се подаци важни за дијагностиковање обољења и клиничко праћење развоја болести. У ту сврху примењују се ултразвучни преглед орбите, магнетна резонанција (*MRI*) и компјутеризована томографија (*CT*). Ултразвучни преглед орбите пружа податке о стању ретро-

булбарног масног ткива, дебљини екстраокуларних мишића и фибрози ових ткива.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се покаже клинички значај ултразвучног прегледа орбите у дијагностиковању и клиничком праћењу болесника са Грејвсовом офталмопатијом.

МЕТОДЕ РАДА

Од 1. јануара 2008. до 31. децембра 2010. године у Клиници за офталмологију Клиничког центра у Крагујевцу прегледана су 154 болесника (308 очију) са Грејвсовом офталмопатијом. Испитаника женског пола било је 132, а мушког 22. Болесници су имали између 16 и 65 година, у просеку 40,5 година ($\pm 0,75$). Контролну групу је чинило 40 испитаника сличних по старости (просечно 42 године) и другим параметрима са групом болесника. Испитаници су одабрани по принципу серијског узорка референтног подручја. Болесници са Грејвсовом офталмопатијом су сврстани у три групе у зави-

Correspondence to:

Mirjana A. JANIĆJEVIĆ-PETROVIĆ
Kneza Miloša 3-1
34000 Kragujevac
Srbija
mira.andreja@yahoo.com

сности од трајања обољења: I група – мање од годину дана (45%); II група – од годину до две (35%); III група – дуже од две године (20%).

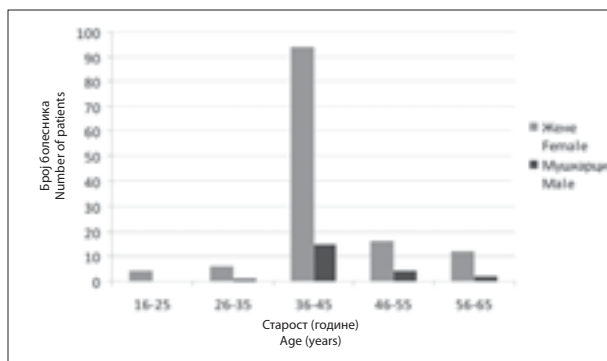
Код 56% болесника постављена је дијагноза хипертиреозидизма, код 13% хипотиреозидизма, код 21% забележено је еутиреоидно стање, а код 10% је утврђен Хашимотов тиреоидитис.

Офталмолошки преглед болесника је обухватио: испитивање субјективне оштрине вида (Снеленове таблице), биомикроскопски преглед и апланациону тонометрију, директну и индиректну офталмоскопију, испитивање квалитета сузног филма и егзофталмометрију (Хертел). Ултразвучни преглед орбите је рађен Б-скеном ултразвучног апарата (*Philips – mode LPC, 2009-51, PV International Compact V+Class, type B*; сонде – *Quntel medical B1*, од 10 MHz).

РЕЗУЛТАТИ

Током трогодишњег периода на нашој клиници су прегледана 154 болесника са Грејвсовом офталмопатијом. Највећи број болесника чиниле су жене (132), а разлика је била статистички значајна ($\chi^2=54,961$; $p<0,01$).

Расподела испитаника према старости показала је статистички значајну разлику ($\chi^2=284,506$; $p<0,01$), а највише испитаника било је из старосне групе 36–45 година (Графикон 1).



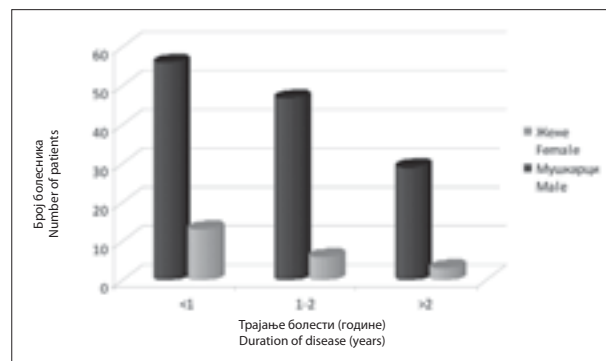
Графикон 1. Расподела болесника према старосним групама
Graph 1. Distribution of the patients by age groups

И у погледу трајања болести забележена је статистички значајна разлика ($\chi^2=13,416$; $p=0,01$). Највише је било болесника код којих је болест трајала краће од годину дана, а најмање оних који су боловали дуже од две године (Графикон 2).

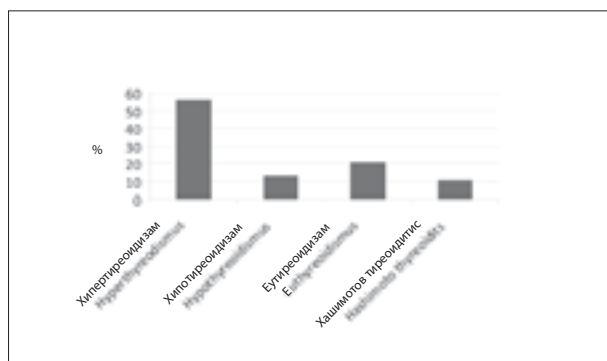
Статистички значајна разлика је утврђена и када је реч о основној дијагнози ($\chi^2=81,740$; $p<0,01$). Наиме, највећи број испитаника боловао је од хипертиреозидизма, а следе их оболели од еутиреозидизма (Графикон 3).

Оштрина вида болесника била је у распону од 0,5 до 1,0. Већина болесника (144) имала је нормалну видну оштрину.

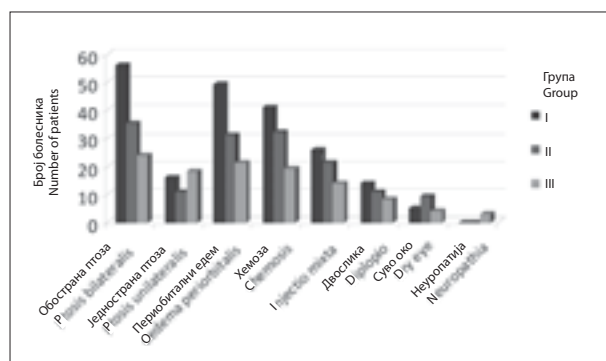
Прегледом предњег очног сегмента код 76% болесника уочена је обострана птоза, а разлика међу групама била је статистички значајна ($\chi^2=13,791$; $p=0,001$). Овај симптом је био најчешћи код испитаника код којих је болест трајала краће од годину дана (Графикон 4). Једнострани птоза је забележена код 24% болесника ($\chi^2=1,733$; $p=0,420$) и била је подједнако заступљена по групама (Графикон 4). Периорбитални едем је установљен код 66% испитаника са статистички значајном разликом међу групама ($\chi^2=11,960$; $p=0,003$), а најчешћи је био код испитаника прве групе (Графикон 4). Без обзира на групну припадност, најчешћи клинички симптом била је обострана птоза; следе периорбитални едем и хемоза вежњаче ($\chi^2=122,834$; $p<0,01$). Остали клинички симптоми били су ређи: хемоза вежњаче – 62%, хиперемиија – 44%, двослика – 18%, суво око – 14% (Графикон 4).



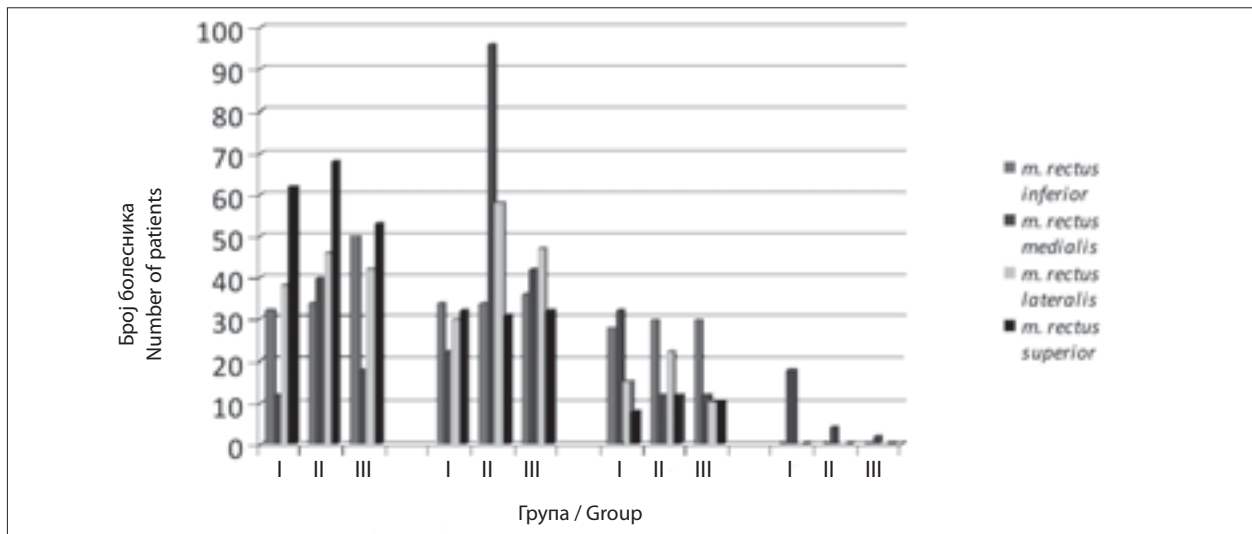
Графикон 2. Расподела болесника према полу и трајању болести
Graph 2. Distribution of the patients by sex and duration of disease



Графикон 3. Проценат болесника са различитим обољењима штитасте жлезде
Graph 3. Percentage of the patients with different thyroid disease



Графикон 4. Учесталост клиничких симптома по групама болесника
Graph 4. Distribution of clinical symptoms by groups of patients



Графикон 5. Задебљање мишића по групама болесника
Graph 5. Thickness of the extraocular muscle by groups of patients

Офталмоскопски преглед је указао на промене на папили очног нерва код само три болеснице с ослабљеним видом и исхемијским отоком главе очног живца. Интраокуларни притисак је био повишен ($>22 \text{ mm Hg}$) код 15% болесника.

Егзофталмометријска мерења су била у распону од 15 до 26 mm (просечно 20,83 mm). Протрузија булбуса већа од 16 mm забележена је код 72% болесника. Асиметрија протрузије булбуса већа од 3 mm утврђена је код 23% испитаника. У контролној групи вредности егзофталмометријских мерења биле су од 13 до 17 mm (просечно 15 mm).

Класификација задебљања екстраокуларних мишића извршена је помоћу Осоинигове (Ossoinig) скале [4]: $<4,5 \text{ mm}$ – нису увећани; 4,5–5,5 mm – благо увећани; 5,5–6,5 mm – умерено увећани; $>6,5 \text{ mm}$ – изражено увећани мишићи (Графикон 5). У групи испитаника код којих је болест трајала до годину дана утврђена је статистички значајна разлика у дебљини екстраокуларних мишића ($\chi^2=82,545$; $p<0,01$), где је најчешће био задебљан горњи прави мишић у категорији $<4,5 \text{ mm}$, затим латерални у категорији $<4,5 \text{ mm}$ и доњи прави мишић у категорији 4,5–5,5 mm (Графикон 5). У групи испитаника код којих је болест трајала између једне и две године такође је уочена статистички значајна разлика у дебљини екстраокуларних мишића ($\chi^2=203,869$; $p<0,01$); највише је био задебљан медијални прави мишић у категорији 4,5–5,5 mm , затим горњи прави мишић у категорији $<4,5 \text{ mm}$, па латерални прави мишић у категорији 4,5–5,5 mm (Графикон 5). У групи испитаника код којих је болест трајала дуже од две године такође је постојала статистички значајна разлика ($\chi^2=121,714$; $p<0,01$) са најчешћим задебљањем горњег правог мишића у категорији $<4,5 \text{ mm}$, затим доњег правог мишића у категорији $<4,5 \text{ mm}$ и латералног мишића у категорији 4,5–5,5 mm (Графикон 5).

Клинички значајно увећање мишића ($>4,5 \text{ mm}$) забележено је код 62% очију, и то за доњи и медијални прави мишић, код 59,09% очију за латерални мишић и

код 40,58% очију за горњи прави мишић. Највећи број је имао благо задебљање медијалног правог мишића (51,95%), затим латералног (43,83%), доњег (33,76%) и горњег (30,84%). Умерено задебљање мишића било је највеће код медијалног правог мишића (28,58%), затим код доњег (18,8%), латералног (15,26%) и горњег (9,74%), док је изражено задебљање било заступљено код медијалног правог мишића.

Просечна дебљина медијалног правог мишића била је $5,2\pm0,6 \text{ mm}$, латералног $4,2\pm0,2 \text{ mm}$, доњег $4,0\pm0,2 \text{ mm}$ и горњег $3,8\pm0,1 \text{ mm}$.

Збир дебљине свих мишића у групи са Грејвсовом офталмопатијом био је већи од 17,00 mm код 65% очију (у просеку $19,2\pm1,5 \text{ mm}$), док је у контролној групи био од 10 до 17 mm (у просеку $15,8\pm1,8 \text{ mm}$).

Разлика већа од 0,4 mm у дебљини мишића парног ока забележена је код доњег и медијалног правог мишића код 148 очију. Разлика у дебљини већа од 0,5 mm забележена је на медијалном правом мишићу 121 ока, док је разлика већа од 0,8 mm уочена код горњег ректуса 42 ока.

Код три болеснице које су имале знаке Грејвсове офталмопатије, али су биле еутироидне, урађена су допунска дијагностичка испитивања (MRI, CT), која су показала да је реч била о еутироидном облику болести.

ДИСКУСИЈА

У студији су анализирани подаци добијени клиничким прегледом болесника са Грејвсовом офталмопатијом. С обзиром на велики број оболелих особа, важни су били клиничка опсервација испитаника у погледу дијагностике и оценое после постизања еутироидног статуса и праћење болести. Неопходно је да истакнемо оптималан клинички значај ултразвучног прегледа, који је у већини случајева решавао дијагностичке дилеме. Он је доступан, лак за примену и исплатив клиничко-дијагностички поступак.

Обољење је у нашој студији било чешће код особа женског пола (79,87%), што је у складу с наводима из литературе, где је однос болесника мушког и женског пола 1:4 [5]. Већина болесника имала је између 36 и 45 година, док је најмање било оболелих у узрасној групи 16–25 година, међу којима није било особа мушког пола. Вирзинга (*Wiersinga*) и Барталена (*Bartalena*) [5] наводе да је највећи број оболелих у петој деценији живота. Ова разлика у старосној доби може да се припише познатом активно-стресном начину живота болесника у нашем региону последње деценије. Стресовима су биле више изложене младе жене.

Највећи број оболелих особа се јавио на преглед у првој години од почетка болести, што указује на добро организовану секундарну и терцијарну здравствену заштиту.

Код 54,55% болесника дијагностикован је хипертиреозидизам, што је у складу с резултатима литванских аутора (51,84%) [6]. Међу болесницима било је најмање оних који су имали Хашимотов тиреоидитис. Наши подаци такође показују да је хипертиреозидизам био најчешћи узрок настанка Грејвсове офталмопатије.

У односу на трајање болести, најчешћи клинички знаци били су обострана птоза, хемоза вежњача и периорбитални едем, што је у складу с резултатима истраживања аутора из Литваније [6]. Једнострана птоза је била чешћа код болесника код којих је болест трајала дуже од две године. Подаци показују да не постоји статистички значајна разлика у погледу расподеле болесника са сувим оком и појавом двослике. Оптичка неуропатија се појавила само код три болеснице код којих је болест трајала дуже од две године, што показује да је последица увећаног масног ткива и фиброзе екстраокуларних мишића. Ова запажања су у складу с подацима из литературе [7].

У првој групи испитаника најчешће је био задебљан горњи прави мишић у категорији <4,5 mm, затим латерални у категорији <4,5 mm и доњи у категорији 4,5–5,5 mm, а разлика у дебљини екстраокуларних мишића била је статистички значајна ($\chi^2=82,545$; $p<0,01$).

У другој групи испитаника најчешће је био задебљан медијални прави мишић у категорији 4,5–5,5 mm, горњи прави мишић у категорији <4,5 mm и латерални прави мишић у категорији 4,5–5,5 mm, а разлика је и овде била статистички значајна ($\chi^2=203,869$; $p<0,01$). У трећој групи испитаника најчешће је био задебљан горњи прави мишић у категорији <4,5 mm, затим доњи прави мишић у категорији <4,5 mm и латерални мишић у категорији 4,5–5,5 mm; разлика је такође била статистички значајна ($\chi^2=121,714$; $p<0,01$). Резултати указују на чињеницу да у првој години болести највећи број испитаника има клинички значајне промене на доњем, у другој години болести на медијалном, а у трећој години на горњем правом мишићу, што је у складу с подацима из светске и наше литературе [6, 7].

Средња дебљина унутрашњег правог мишића код испитаника наше студије била је 5,51 mm, доњег мишића 5,1 mm, а спољашњег 4,9 mm. Ови резултати су слични налазима истраживања других аутора [6, 7, 8]. Забележено је статистички значајно увећање унутрашњег, доњег и латералног правог мишића, док увећање горњег правог мишића није било статистички значајно. Збир дебљине мишића парног ока није статистички био значајан у односу на контролну групу, што је у складу с подацима из литературе [9, 10].

ЗАКЉУЧАК

Грејвсова офталмопатија је најчешћи знак обољења штитасте жлезде чију дијагнозу, клиничко праћење и исход лечења је могуће вршити ултразвучним прегледом орбите, који је саставни део офталмолошког клиничког прегледа. Предности ултразвука су у лакоћи примене, комфору за болеснике, кратком трајању прегледа и могућности понављања испитивања. Наша студија показује да је хипертиреозидизам најчешћи узрок настанка Грејвсове офталмопатије, а да су од клиничких знакова најчешћи били обострана птоза, хемоза вежњача и периорбитални едем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev.* 1993; 14:747-93.
2. Weetman AP. Graves disease. *N Eng J Med.* 2000; 343(17):1236-48.
3. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev.* 2003; 24(6):802-35.
4. Ossoinig KC. The technique of measuring extraocular muscles. In: Gernet H, editor. *Diagnostica Ultrasonica in Ophthalmologia*. Muenster: Remy; 1979.
5. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 2002; 12:855-60.
6. Jankauskiene J, Imbrasiene D. Investigation of ocular changes, extraocular muscle thickness, and eye movement in Graves' ophthalmopathy. *Medicina (Kaunas).* 2006; 42(11):900-3.
7. Jovanović M. Grejvsova oftalmopatija: dijagnostika i lečenje. Beograd: Politop-p; 1996.
8. Stefanović I, Stanojević-Paović A, Antunović V. Odnos debljine retrobularnog dela vidnog živca mereno ultrazvukom i stepen prominencije papile kod staze papile vidnog živca. *Srp Arh Celok Lek.* 2006; 134(11-12):479-81.
9. Stefanović I, Paović J, Kovačević I, Paović P. Debljina retrobularnog dela vidnog živca kod Grejvsove oftalmopatije merena ultrazvukom. *Srp Arh Celok Lek.* 2009; 137(5-6):230-3.
10. Golubović S, Vlaški T. Primena ultrazvuka u dijagnostici i praćenju endokrine orbitopatije. *Med Pregl.* 2010; 64(3-4):241-8.

Clinical Evaluation of Graves Ophthalmopathy

Mirjana A. Janićijević-Petrović¹, Tatjana Šarenac¹, Sunčica Srećković¹, Katarina Janićijević², Marko Petrović², Dejan Vulović²

¹Clinic of Ophthalmology, Clinical Centre, Kragujevac, Serbia;

²Medical Faculty, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

SUMMARY

Introduction Graves ophthalmopathy is an autoimmune disease, which is the consequence of thyroid dysfunction. Ocular manifestations occur in 50% of patients with Graves disease. The changes occur due to the inflammatory cell infiltration of retrobulbar fat tissue and extraocular muscles. Ultrasonography of eye orbit provides important information about the condition of retrobulbar adipose tissue and the thickness of extraocular muscles.

Objective The aim of our study was to show the clinical significance of orbital ultrasonography in the diagnostics and follow-up of patients with Graves disease.

Methods The authors examined 154 patients with Graves ophthalmopathy at the Clinic of Ophthalmology of the Clinical Centre in Kragujevac during the period 2008–2010. Ophthalmological examination included visual acuity testing (Snellen chart), biomicroscopy and applanation tonometry, direct and indirect ophthalmoscopy, dry eye testing and exophthalmo-

metry (Hertel). Orbital ultrasonography examination and extra-orbital muscle measurement was done by ultrasound B-scan.

Results The disease was more frequent in women (79.87%) aged from 36–45 years. Most patients had hyperthyroidism (54.55%). In relation to the duration of the disease, the most frequent clinical signs were bilateral ptosis, conjunctival chemosis and periorbital edema. According to our data the highest number of patients had enlarged medial straight muscle.

Conclusion Graves ophthalmopathy is the most frequent sign of thyroid disease. By orbital ultrasonography we detected extended echogram and measured the thickness of the extraocular muscle. Computerized tomography and magnetic resonance scan were utilized for cases of insufficiently manifested clinical signs of the disease. The advantages of ultrasonography lie in easy handling, patients' comfort, short time of examination and possibilities of repetition.

Keywords: Graves ophthalmopathy; ultrasonography; extraocular muscles

Примљен • Received: 22/02/2011

Прихваћен • Accepted: 22/03/2011

Поређење болесника с нормотензивним и симплекс глаукомом према старости и полу

Милан Стојчић¹, Параскева Хентова-Сенђанић², Биљана Стојчић³, Иван Сенђанић⁴

¹Завод за здравствену заштиту радника Железнице Србије, Београд, Србија;

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

³Дом здравља „Раковица“, Београд, Србија;

⁴Клиника за очне болести, Клиничко-болнички центар „Звездара“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод На основу висине интраокуларног притиска (ИОП), глауком отвореног угла се дели на глауком с повишеним вредностима ИОП (симплекс глауком) и глауком с нормалним вредностима ИОП (нормотензивни глауком).

Циљ рада Циљ рада је био да се утврди да ли постоји разлика у расподели испитаника према старости и полу између испитаника с нормотензивним и симплекс глаукомом.

Методе рада Проспективна студија је обухватила 30 особа с нормотензивним и 30 особа са симплекс глаукомом. Сви испитаници су подвргнути офталмолошком прегледу који је укључивао мерење ИОП Голдмановим апланационим тонометром, преглед папиле видног живца индиректном биомикроскопијом помоћу лупе од 90 D и компјутеризовано видно поље (*Octopus 500 EZ*), програм G1.

Резултати Просечно оштећење видног поља у групи болесника с нормотензивним глаукомом било је $8,14 \pm 4,43$ dB, док је у групи са симплекс глаукомом било $7,40 \pm 2,84$ dB ($p > 0,05$). Просечна старост испитаника с нормотензивним глаукомом била је $66 \pm 11,58$ година, а испитаника са симплекс глаукомом $59,7 \pm 11,63$ године ($p < 0,01$). Међу болесницима с нормотензивним глаукомом било је три пута више жена него мушкараца ($\chi^2 = 9,124$; $p < 0,01$), док је међу болесницима са симплекс глаукомом било више мушкараца (17 према 13), али без статистички значајне разлике међу испитиваним групама ($\chi^2 = 1,851$; $p > 0,05$).

Закључак Глауком отвореног угла је болест људи старијег животног доба. У факторе ризика за појаву ове болести, према резултатима нашег истраживања, могу се уврстити и године живота и пол болесника. Нормотензивни глауком се, за разлику од симплекс глаукома, чешће јавља код старијих људи, првенствено жена.

Кључне речи: старост; пол; нормотензивни глауком; симплекс глауком

УВОД

Глауком, односно глаукомна оптичка неуропатија, један је од водећих узрока слепила људи у свету и код нас. На основу висине интраокуларног притиска (ИОП), глауком отвореног угла се дели на глауком с повишеним вредностима ИОП – симплекс глауком (*glaucoma simplex*) и глауком с нормалним вредностима ИОП – нормотензивни глауком (*glaucoma normotensivum*). Са старењем се повећава и преваленција глаукома. Повећан ризик је, пре свега, код особа старијих од 65 година, јер је код њих учесталост глаукома 2-3%, док у осмој декади достиже 5% [1]. Већина истраживача је сагласна да се нормотензивни глауком чешће јавља код жена [2, 3], док су ставови у вези с расподелом болесника по полу међу особама са симплекс глаукомом опречни. За разлику од ранијих студија, које нису утврдиле предилекцију у односу на пол код симплекс глаукома [4, 5], неке новије студије истичу већу инциденцију симплекс глаукома код мушкараца [6, 7].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се утврди да ли постоји разлика у расподели испитаника према старости и полу између болесника с нормотензивним и симплекс глаукомом.

МЕТОДЕ РАДА

Проспективна студија је обухватила особе с нормотензивним и симплекс глаукомом који су се лечили у Заводу за здравствену заштиту радника Железнице Србије. Сви испитаници су подвргнути офталмолошком прегледу који је укључивао одређивање оштрине вида, гониоскопски преглед коморног угла, мерење ИОП апланационом тонометријом по Голдману (*Goldmann*), преглед папиле видног живца индиректном биомикроскопијом помоћу лупе од 90 D и компјутеризовано видно поље на апарату *Octopus 500 EZ*, програм G1 (стратегија *full threshold*). У групу испитаника с нормотензивним глаукомом налазиле су се особе

Correspondence to:

Milan STOJČIĆ
Zavod za zdravstvenu zaštitu
radnika Železnice Srbije
Savska 23, 11000 Beograd
Srbija
stmil10@eunet.rs

чија је вредност ИОП без терапије била мања од 22 mm Hg, са гониоскопски отвореним коморним углом, типичним оштећењима видног поља и променама на папили видног живца. Групу испитаника са симплекс глаукомом чинили су болесници чија је вредност ИОП без терапије била већа од 21 mm Hg, са гониоскопски отвореним коморним углом, типичним оштећењима видног поља и променама на папили видног живца. Средња вредност основног (базичног) ИОП пре увођења антиглаукомне терапије одређивана је на основу шест узастопних мерења у оквиру дневне криве (8, 10, 12, 14, 16 и 18 часова) или на основу података из картона (дневна крива) код болесника с раније дијагностикованим глаукомом. Испитивање видног поља вршено је на компјутеризованом периметру *Octopus 500EZ (Interzeag, Schlieren, Швајцарска)*, применом све три фазе програма *G1*, да би се установило постојање глаукомних испада типичне локализације и потврдила дијагноза болести. За утврђивање степена оштећења видног поља коришћена је вредност индекса просечног губитка сензитивности (*MD*) целог централног видног поља ширине 26°. На основу вредности *MD* сва видна поља су подељена у три стадијума оштећења: почетни стадијум ($MD \leq 6$ dB), умерени стадијум ($MD = 6-12$ dB) и изражени стадијум ($MD \geq 12$ dB).

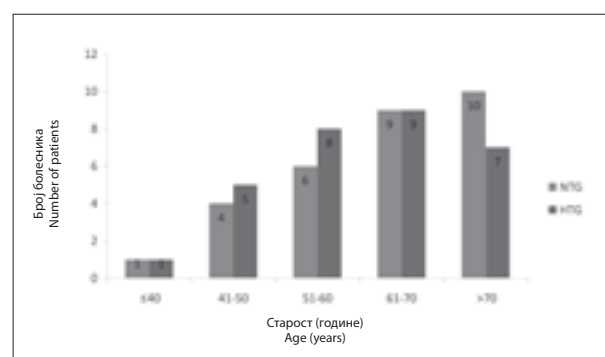
РЕЗУЛТАТИ

Укупно је испитано 60 особа – 30 с нормотензивним и 30 са симплекс глаукомом. Вредности ИОП на почетку испитивања без терапије (основни ИОП) болесника с нормотензивним глаукомом биле су од 14 до 21 mm Hg (у просеку $18,59 \pm 2,69$ mm Hg), док су вредности основног ИОП болесника са симплекс глаукомом биле од 23 до 32 mm Hg (у просеку $25,78 \pm 2,69$ mm Hg). Разлика у висини ИОП била је статистички високо значајна ($t=13,350$; $p<0,01$). Степен оштећења видног поља није се битно разликовао међу групама и код већине ис-

питаника обе групе (25 очију с нормотензивним и 22 ока са симплекс глаукомом) установљен је почетни или умерени стадијум оштећења (22 ока с нормотензивним и 34 ока са симплекс глаукомом). Просечно оштећење видног поља у групи болесника с нормотензивним глаукомом било је $8,14 \pm 4,43$ dB, док је у групи са симплекс глаукомом било $7,40 \pm 2,84$ dB ($t=3,197$; $p>0,05$).

Најмлађи болесник с нормотензивним глаукомом имао је 40 година, а најстарији 84 године. Просечна старост испитаника с нормотензивним глаукомом била је $66 \pm 11,58$ година. Међу испитаницима са симплекс глаукомом најмлађа особа имала је 36 година, а најстарија 75; просечна старост била је $59,7 \pm 11,63$ године. Утврђена је већа просечна старост болесника с нормотензивним глаукомом, а разлика је била статистички значајна ($t=2,973$; $p<0,01$) (Табела 1).

Учесталост болесника млађих од 50 година с нормотензивним глаукомом била је 13,3%, а са симплекс глаукомом 16,7%. Ова разлика није била статистички значајна. Разлика у броју болесника с нормотензивним и симплекс глаукомом према старосним категоријама није била статистички значајна (Графикон 1).



Графикон 1. Расподела болесника с нормотензивним глаукомом (NTG) и симплекс глаукомом (HTG) према старосним категоријама
Graph 1. Distribution of normal tension glaucoma (NTG) and high tension glaucoma (HTG) patients by age

Табела 1. Клинички профил болесника с нормотензивним и симплекс глаукомом
Table 1. Clinical profile of patients with normal tension and high tension glaucoma

Параметар Parameter		Групе болесника Groups of patients		t	p
		<i>Glaucoma normotensivum</i> Normal tension glaucoma (n=30)	<i>Glaucoma simplex</i> High tension glaucoma (n=30)		
Старост (године) Age (years)	Просек ± SD Mean ± SD	66.0±11.58	59.7±11.63	2.973	0.004**
	Распон Range	40–84	36–75		
Интраокуларни притисак (mm Hg) Intraocular pressure (mm Hg)	Просек ± SD Mean ± SD	18.59±2.69	25.78±2.69	13.350	0.000**
	Распон Range	14–21	23–32		
Просечно оштећење видног поља (dB) Mean defect of visual field (dB)	Просек ± SD Mean ± SD	8.14±4.43	7.40±2.84	3.197	0.089
	Распон Range	2.1–20.1	3.2–17.7		

** $p<0.01$

n – број болесника; SD – стандардна девијација
n – number of patients; SD – standard deviation

Табела 2. Поређење две групе испитаника према полу
Table 2. Comparison of two groups of respondents by sex

Пол Sex	Групе болесника Groups of patients		χ^2	p
	<i>Glaucoma normotensivum</i> Normal tension glaucoma (n=30)	<i>Glaucoma simplex</i> High tension glaucoma (n=30)		
Мушки Male	8 (26.7%)	17(56.7%)	8.385	0.000**
Женски Female	22 (73.3%)	13 (43.3%)	7.015	0.000**

** $p < 0.01$

Табела 3. Поређење болесника у оквиру исте групе испитаника према полу

Table 3. Comparison of patients by sex within the same group of respondents

Групе болесника Groups of patients	Пол Sex	Број болесника Number of patients	χ^2	p
<i>Glaucoma normotensivum</i> Normal tension glaucoma (n=30)	Мушки Male	8 (26.7%)	9.124	0.000**
	Женски Female	22 (73.3%)		
<i>Glaucoma simplex</i> High tension glaucoma (n=30)	Мушки Male	17 (56.7%)	1.851	0.173
	Женски Female	13 (43.3%)		

** $p < 0.01$

Поређење болесника по полу између две посматране групе показало је високо статистички значајну разлику ($p < 0.01$), односно већу учесталост особа мушког пола у групи испитаника са симплекс глаукомом, као и већу учесталост особа женског пола међу болесницима с нормотензивним глаукомом (Табела 2). Поређење болесника по полу у оквиру исте групе показало је статистички значајну разлику у групи испитаника с нормотензивним глаукомом ($\chi^2=9.124$; $df=1$; $p < 0.01$). Утврђено је да је три пута више жена у групи болесника с нормотензивним глаукомом у односу на групу испитаника са симплекс глаукомом (Табела 3). Добијена разлика у броју болесника у односу на пол у оквиру групе испитаника са симплекс глаукомом није била статистички значајна ($\chi^2=1.851$; $df=1$; $p > 0.05$), иако је учесталост мушкараца била нешто већа у односу на групу са нормотензивним глаукомом (Табела 3).

ДИСКУСИЈА

Нормотензивни и симплекс глауком су клинички ентитети који припадају истој болести – примарном глаукому отвореног угла [8]. Основна разлика међу њима је у висини ИОП, при чему се симплекс глауком одликује високим ИОП, за разлику од нормотензивног глаукома, којег одликује нормална вредност ИОП. Очигледно је да су за појаву оштећења код нормотензивног

глаукома осим ИОП одговорни и други фактори ризика. У факторе ризика за појаву нормотензивног глаукома убрајају се женски пол, системска хипотензија и васкуларна дисрегулација [9]. Циљ нашег рада био је да се утврди разлика између болесника с нормотензивним и симплекс глаукомом у односу на животно доба и пол, да бисмо одговорили на питање да ли се старост и пол болесника могу уврстити у факторе ризика за испољавање глаукомне болести.

Просечна старост испитаника с нормотензивним глаукомом била је 66 ± 11.58 година, што је веће од просечне старости болесника са симплекс глаукомом (59.7 ± 11.63 године). Ова разлика је била статистички високо значајна ($p < 0.01$). Бројне епидемиолошке студије су потврдиле блиску везу између глаукома и старијег животног доба [10, 11], али се ниједна студија није бавила поређењем просечне старости болесника с нормотензивним и болесника са симплекс глаукомом. Симплекс глауком је болест људи старијег животног доба и најчешћи је облик глаукома. Његова учесталост је 1–2% код особа старијих од 40 година [12]. Утврђено је да се она повећава са старењем особе [13]. Инциденција оболевања од нормотензивног глаукома такође се повећава са годинама живота, и то од 0,2% међу особама старим 43–54 године до 1,6% у групи особа старијих од 75 година [14]. Могуће објашњење за већу просечну старост болесника с нормотензивним глаукомом у односу на испитанике са симплекс глаукомом у нашем истраживању треба тражити у чињеници да у патогенези нормотензивног глаукома главну улогу имају васкуларни фактори ризика који су одговорни за смањену перфузију папиле видног живца [15]. Ови васкуларни фактори ризика који делују код особа чије су вредности ИОП нормалне су важни јер делују на пољу ретробулбарне циркулације која је измењена услед старости и која доводи до повећаног васкуларног отпора и смањеног очног протока [16]. Већа просечна старост болесника с нормотензивним глаукомом може се повезати и с релативно каснијим откривањем болести код ове групе болесника, што је клинички значајно.

Када је реч о нормотензивном глаукому, треба истаћи да знатан део ових болесника чине млађе особе, углавном женског пола, које пате од васкуларне дисрегулације [15]. Према налазима Левина (*Levene*) [17], особе млађе од 50 година чине 11–30% свих болесника с нормотензивним глаукомом. Ови подаци су у корелацији с резултатима нашег истраживања. Наиме, болесници с нормотензивним глаукомом млађи од 50 година чинили су 13,3% свих испитаника, а болесници са симплекс глаукомом 16,7%, али ова разлика међу групама није била статистички значајна. Сматрамо да би овај податак могао бити значајан приликом разматрања терапијских опција код млађих болесника, имајући у виду њихов дужи животни век, а самим тим и потребу за нижим циљним ИОП, како би се очувала функција чула вида.

У вези с питањем полне припадности, на основу резултата нашег истраживања постоји значајно већа (скоро три пута) учесталост жена међу болесницима

с нормотензивним глаукомом у односу на мушкараце (73,3% жена наспрам 26,7% мушкараца; $p < 0,01$). Ови резултати су у складу с подацима из литературе. Већина аутора је сагласна да се нормотензивни глауком чешће јавља код особа женског пола [3, 18]. На основу резултата до којих се дошло великом мултицентричном студијом CNTGS (*Collaborative Normal Tension Glaucoma Study*), Дранс (*Drance*) и сарадници [18] су установили да је женски пол фактор ризика за настанак нормотензивног глаукома. Разлоге за то треба тражити у чињеници да жене чешће пате од васкуларне дисрегулације и системске хипотензије, које су најважнији фактори ризика за настанак нормотензивног глаукома [15]. Такође је показано да женски полни хормони имају заштитну улогу када је у питању хемодинамика ока. Наиме, за разлику од тестостерона, естроген побољшава очни проток, али зато након менопаузе долази до повећања васкуларног отпора и смањене перфузије папиле видног живца [16, 19]. Резултати до којих су дошли Харис (*Harris*) и сарадници [16] показују да је ефекат старења на хемодинамику ока различит код мушкараца и жена. Испитујући ретробулбарну циркулацију 128 здравих испитаника колор доплер ултразвучном методом, утврдили су да су код мушкараца брзина протока и Пурселоов (*Pourcelot*) индекс васкуларног отпора у задњим цилијарним артеријама независни од година живота. Међутим, код жена крајњи дијастолни проток у задњим цилијарним артеријама смањује се са старењем [16]. Ови подаци указују на то да васкуларне промене код старијих жена повећавају ризик од настанка болести. Било је покушаја да се увођењем хормонске терапије побољша очни проток и тако смањи ризик од развоја глаукома код жена после менопаузе [20, 21, 22].

За разлику од нормотензивног глаукома, где постоји сагласност о предилекцији женског пола у полној расподели, у вези с болесницима са симплекс глаукомом нема јединственог става око питања полне заступљености. У нашој студији је међу испитаницима са симплекс глаукомом било више мушкараца (56,7%)

него жена (43,3%), али без статистички значајне разлике ($p > 0,05$). Ставови у вези с предилекцијом болесника са симплекс глаукомом у односу на пол и даље су опречни. Велике епидемиолошке студије, као што су *Baltimore Eye Survey* [4] и *Blue Mountains Eye Study* [5], нису доказале разлику међу половима, док су *Rotterdam Study* [6] и *Barbados Eye Studies* [7] показале већу учесталост симплекс глаукома међу мушкарцима.

Резултати наше студије су свакако ограничени чињеницом да је реч о клиничкој, а не епидемиолошкој студији, али сматрамо да се могу користити као добар показатељ за даља истраживања о старосној и полној структури особа са глаукомом.

ЗАКЉУЧАК

Глауком отвореног угла је болест људи старијег животног доба. У факторе ризика за појаву ове болести могу се уврстити и године живота и пол. Нормотензивни глауком је, за разлику од симплекс глаукома, чешћи код старијих особа, као и код жена. Претпоставља се да је код жена старијег животног доба повећан ризик због хемодинамских промена у ретробулбарној циркулацији које су вероватно узроковане смањењем нивоа женских полних хормона. Ови резултати могу допринети бољем разумевању старосне и полне структуре болесника са глаукомом, што ће довести до бољег прегледа оболелих, ранијег откривања болести и превенције слепила, као најтеже компликације глаукомне оптичке неуропатије.

НАПОМЕНА

Рад је део магистарске тезе првог аутора под називом „Поређење фактора ризика и промена у видном пољу код нормотензивног и симплекс глаукома“, која је одбрањена 2009. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду.

ЛИТЕРАТУРА

- Quigley HA, Vitale S. Models of open angle glaucoma prevalence and incidence in the United States. *Invest Ophthalmol*. 1997; 38:83-91.
- Kamal D, Hitchings R. Normal tension glaucoma – a practical approach. *Br J Ophthalmol*. 1998; 82:835-40.
- Orgül S, Flammer J, Gasser P. Female preponderance in normal tension glaucoma. *Ann Ophthalmol*. 1995; 27:355-9.
- Tielsch JM, Katz J, Singh K, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, et al. A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol*. 1991; 134:1102-10.
- Mitchell P, Smith W, Attebo K, Haeley PR. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1996; 103:1661-9.
- Wolfs RC, Borger PH, Ramrattan RS, Klaver CC, Hulsman CA, Hofman A, et al. Changing views on open-angle glaucoma: definitions and prevalences – the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41:3309-21.
- Laske MC, Wu SY, Honkanen R, Nemesure B, Schachat A, Hzman L, et al. Nine-year incidence of open-angle glaucoma in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2007; 114:1058-64.
- Shields MB. Normal-tension glaucoma: is it different from primary open-angle glaucoma? *Curr Opin Ophthalmol*. 2008; 19:85-8.
- Flammer J, Mozaffarieh M. What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? *Surv Ophthalmol*. 2007; 52(Suppl 2):S162-73.
- Rotchford AP, Johnson GJ. Glaucoma in Zululand: a population-based cross-sectional survey in a rural district in South Africa. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120:471-8.
- Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J. Relationship between intraocular pressure and primary open-angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol*. 1991; 109:1090-5.
- Cvetković D. Glaukom otvorenog ugla. In: Cvetkovic D, Kontić Đ, Hentova Senčanić P. Glaukom. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1996. p.179-202.
- Quigley HA. The number of persons with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol*. 1996; 80:389-93.
- Klein BEK, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J. Prevalence of glaucoma: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992; 99:1499-504.

15. Flammer J, Haefliger IO, Orgül S, Resnik T. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? *J Glaucoma*. 1999; 8:212-9.
16. Harris A, Harris M, Biller J. Aging affects the retrobulbar circulation differently in women and men. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118: 1076-80.
17. Levene R. Low tension glaucoma: a critical review and new material. *Surv Ophthalmol*. 1980; 61:621-64.
18. Drance S, Anderson DR, Schulzer M. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2001; 131:699-708.
19. Toker E, Yenice O, Akpinar I. The influence of sex hormones on ocular blood flow in women. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003; 81:617-24.
20. Lee AJ, Mitchell P, Rochtchina E. Female reproductive factors and open angle glaucoma: the Blue Mountains Eye study. *Br J Ophthalmol*. 2003; 87:1324-8.
21. Pasquale LR, Rosner BA, Hankinson SE, Kang JH. Attributes of female reproductive aging and their relation to primary open-angle glaucoma: a prospective study. *J Glaucoma*. 2007; 16:598-605.
22. Vajaranant TS, Nayak S, Wilensky JT, Joslin CE. Gender and glaucoma: what we know and what we need to know. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010; 21:91-9.

Comparison of Normotensive and Glaucoma Simplex Patients According to Age and Sex

Milan Stojić¹, Paraskeva Hentova-Senčanić², Biljana Stojić³, Ivan Senčanić⁴

¹Railway Health Institute, Belgrade, Serbia;

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

³Primary Health Centre "Rakovica", Belgrade, Serbia;

⁴Department of Ophthalmology, Clinical Centre "Zvezdara", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction According to the level of intraocular pressure (IOP), open angle glaucoma is divided into high tension glaucoma (HTG) and normal tension glaucoma (NTG).

Objective To determine if there are differences in the distribution of patients by age and sex between NTG and HTG.

Methods Our prospective study included 30 patients with NTG and 30 with HTG. A complete eye examination was performed. The examination included measuring of intraocular pressure by Goldmann applanation tonometry, examination of optic disc head by indirect ophthalmoscopy with Volk 90 D lens and visual field examination using the Octopus program.

Results The average damage of visual field in the group of patients with NTG was 8.14 ± 4.43 dB, while in the group with HTG

it was 7.40 ± 2.84 dB ($p > 0.05$). The average age of the group of patients with NTG was 66 ± 11.58 years, while among those with HTG the average age was 59.7 ± 11.63 years ($p < 0.01$). Among the patients with NTG there were three times more women than men ($\chi^2 = 9.124$; $p < 0.01$), while in the group of patients with HTG there were more men than women, but without statistically significant difference between the tested groups ($\chi^2 = 1.851$; $p > 0.05$).

Conclusion Open angle glaucoma is a disease of elderly population. According to our results, risk factors for this disease can be age and sex. NTG is more frequently present than HTG among elderly population and females.

Keywords: age; sex; normal tension glaucoma; high tension glaucoma

Ефекти ортогнатског хируршког лечења на кретње доње вилице особа с мандибуларним прогнатизмом

Владимир Синобад¹, Слободан Додић², Љиљана Страјнић³, Мирослав Вукадиновић¹

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

²Клиника за стоматолошку протетику, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

³Клиника за стоматологију, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Нови Сад, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Мандибуларни прогнатизам је један од најтежих дентофацијалних деформитета који се у пуној мери манифестује у најосетљивијим годинама живота, угрожавајући изглед особе, њено психичко здравље и квалитет живота.

Циљ рада Циљ рада је био да се испита ефекат сагиталне клизајуће остеотомије рамуса мандибуле на дијапазоне граничних кретњи доње вилице у раном постоперационом периоду.

Методе рада Истраживање је обављено на двадесет особа с мандибуларним прогнатизмом просечног узраста од 20,8 година. Сви испитаници су оперисани билатералном сагиталном клизајућом остеотомијом рамуса мандибуле по Обвегезеру (*Obwegeser*) и Дал Понту (*Dal Pont*), након чега је примењена интермаксиларна имобилизација мандибуле у трајању од осам недеља. Граничне кретње доње вилице су забележене код свих испитаника пре и шест месеци након хируршке корекције помоћу компјутерског пантографа *Arcus-Digma* (*KaVo EWL GmbH, Leutkirch, Germany*).

Резултати Резултати анализе одабраних кинематских параметара показују да је хируршки захват удружен с интермаксиларном имобилизацијом мандибуле током осам недеља имао изразито лош утицај на дијапазон максималног отварања уста код оперисаних испитаника. Шест месеци након операције дијапазон максималног отварања уста је био у просеку за 13 mm мањи у односу на стање пре хируршког лечења. С друге стране, дијапазони максималне протрузије и граничних латералних покрета су се након операције знатно повећали.

Закључак Сагитална клизајућа остеотомија рамуса мандибуле даје добре резултате код особа с мандибуларним прогнатизмом код којих је енорман раст доње вилице главни узрочник деформитета. Ригидна фиксација коштаног фрагмента и скраћен период интермаксиларне имобилизације уз примену одговарајуће физикалне терапије знатно би допринели бржој рехабилитацији покрета мандибуле у постоперационом периоду.

Кључне речи: мандибуларни прогнатизам; кретње доње вилице; ортогнатска хирургија

УВОД

Мандибуларни прогнатизам је један од најтежих и генетски условљених поремећаја раста и развоја краниофацијалног скелета. Због ограничених могућности ортодонтске терапије у дечјем и раном адолесцентном периоду, кориговање овог деформитета најчешће захтева комплексну хируршку интервенцију. Подаци из литературе показују да се тешки деформитети III класе јављају код 0,5% особа у општој популацији. Међу пацијентима којима је потребно ортогнатско хируршко лечење, 28–34% чине они с мандибуларним прогнатизмом [1].

Мандибуларни прогнатизам се у пуној мери испољава у најосетљивијим годинама живота. Деформитет се најчешће одликује изразитом истуреношћу доње вилице, упалим средњим делом лица и увећаном предњом висином лица, што знатно наружује изглед ових особа, угрожава њихово психичко здравље и квалитет њиховог живота (Слике

1 и 2). Реконструкција скелетних односа и кориговање изгледа лица су основни мотиви због којих се ови пацијенти подвргавају ортогнатским операцијама. Овим аспектима хируршког кориговања мандибуларног прогнатизма посвећен је највећи број референци у стручној литератури [2, 3].

Мандибуларни прогнатизам је праћен и разним облицима нефизиолошке оклузије. Обрнут преклоп предњих зуба, фронтално отворен загрижај, укрштено однос бочних зуба у интеркуспалном положају, анодонције и малпозиције зуба, поремећаји у положају и континуитету оклузалне равни, изостанак оклузалног вођења мандибуле и постојање бројних оклузалних сметњи при кретњама доње вилице су најчешћи пратиоци мандибуларног прогнатизма (Слике 3 и 4). Ово је праћено и поремећајима у кретњама доње вилице који значајно смањују функцијску ефикасност орофацијалног комплекса. Бројне студије указују на измењен дијапазон граничних кретњи доње

Correspondence to:

Slobodan DODIĆ
Klinika za stomatološku protetiku
Stomatološki fakultet
Rankeova 4, 11000 Beograd
Srbija
slobodan.dodic@stomf.bg.ac.rs



Слика 1. Изглед лица особе с мандибуларним прогнатизмом
Figure 1. The appearance of person with mandibular prognathism



Слика 2. Типичан профил особе с мандибуларним прогнатизмом
Figure 2. The characteristic profile in the prognathic person



Слика 3. Оклузални односи код особа с мандибуларним прогнатизмом: обрнут преклоп предњих зуба и отворен загрижај
Figure 3. Occlusal relationships in patient with mandibular prognathism: reverse and open bite in the frontal region



Слика 4. Укрштен загрижај у пределу бочних зуба
Figure 4. Crossbite in the molar region

вилице, типичне облике циклуса жвакања и значајно смањење ефикасности жвакања код особа с мандибуларним прогнатизмом [4-7].

Студије које се баве кинематиком доње вилице након хируршке корекције мандибуларног прогнатизма су новијег датума, а њихови резултати најчешће опречни. Док једне истичу позитивне ефекте хируршке корекције мандибуларног прогнатизма у погледу рехабилитације виличних покрета и повећања њиховог дијапазона [8, 9], друге указују на значајно смањење функцијске ефикасности орофацијалног комплекса и смањење дијапазона свих кретњи мандибуле, посебно у раном постоперационом периоду [6, 7, 9-12].

Успех рехабилитације кретњи доње вилице у постоперационом периоду углавном се везује за врсту операције [6, 8, 10], начин фиксације коштаних фраг-

мената [13, 14], успостављање хармоничне оклузије [2, 11, 15, 16], дужину периода интермаксиларне имобилизације [12, 13, 14], увођење физикалне терапије после операције [17] итд. Иако се у хируршком кориговању мандибуларног прогнатизма, поред интервенција на мандибули, све више користе солитарне операције типа *LeFort I* или бимаксиларне хируршке репозиције, сагитална клизајућа остеотомија рамуса мандибуле и класична интермаксиларна имобилизација коштаних фрагмената су врсте операција које се и даље најчешће користе у клиничкој пракси. Многе студије указују на позитивне ефекте ових хируршких захвата у рестаурацији стабилне оклузије и хармоничног изгледа лица пацијента [2, 3, 9]. Подаци су опречни када је реч о рехабилитацији покрета доње вилице и функција жвакања и говора [5, 6, 10, 11, 14].

ЦИЉ РАДА

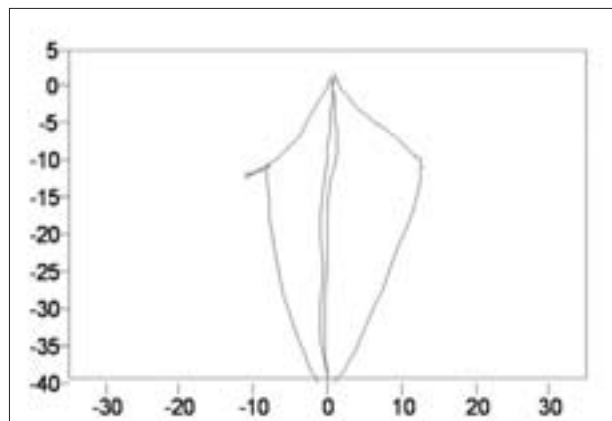
Имајући у виду значај функцијске рехабилитације на укупан успех хируршког лечења особа с мандибуларним прогнатизмом, циљ истраживања у овој студији је био да се испита ефекат сагиталне клизајуће остеотомије рамуса мандибуле и класичне интермаксиларне имобилизације мандибуле на дијапазоне граничних кретењи доње вилице у раном постоперационом периоду.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживањем је обухваћено 20 пацијената Клинике за максилотофацијалну хирургију Стоматолошког факултета Универзитета у Београду који су примљени због хируршке корекције мандибуларног прогнатизма. Испитивану групу чинило је десет особа мушког и десет особа женског пола, просечне старости од 20,8 година. Критеријуми за избор испитаника били су узраст (20–30 година), завршен раст и развој орофацијалног скелета, изразита фацијала дисхармонија изазвана мандибуларним прогнатизмом, знаци нефизиолошке оклузије, завршена преоперациона ортодонтска



Слика 5. Пантограф Arcus-Digma постављен на главу пацијента
Figure 5. Pantograph Arcus-Digma monted on the patients head



Слика 6. Пантографски цртеж померања интеринцизалне тачке при максималном отварању уста особе с физиолошком оклузијом
Figure 6. The panthographic tracing of the incisor point movement by maximal mouth opening in a person with physiological occlusion

припрема и мотивисаност пацијента за прихватање хируршке интервенције.

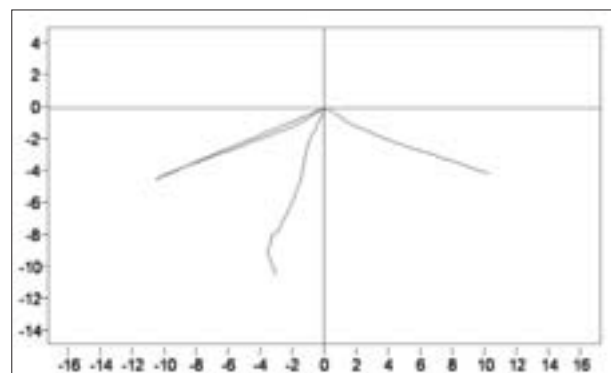
Граничне кретење доње вилице су забележене код свих испитаника пре и шест месеци после хируршке корекције мандибуларног прогнатизма помоћу компјутерског пантографа Arcus-Digma (KaVo EWL GmbH, Leutkirch, Germany) [18]. Овај пантограф омогућује анализу кретењи доње вилице у три просторне равни. Преко посебног софтвера пантограф је повезан с компјутером, те се подаци добијени анализом могу директно читавати на екрану, поредити и архивирати (Слика 5).

Поступак регистровања граничних кретењи доње вилице је обухватио: утврђивање позиције горње и доње вилице, утврђивање кинематских центара ротације кондила, регистровање кретењи кинематских центара и интеринцизалне тачке при протрузији, ретрузији и латералним кретањима, отварању и затварању уста [19, 20].

За потребе овога рада анализирани су путање интеринцизалне тачке у хоризонталној и фронталној равни, односно издвојени су резултати анализе следећих параметара: 1) износ максималног отварања уста; 2) униформност кретење отварања/затварања уста; 3) дужина граничне протрузије; 4) дужине граничних латеротрузијских путања улево и удесно; 5) дужина граничне ретрузије; 6) укупна вредност готског лука, вредности углова између латеротрузијских и протрузијских путања на левој и десној страни (Слике 6 и 7).

Сви пацијенти с мандибуларним прогнатизмом укључени у ову студију оперисани су билатералном сагиталном клизајућом остеотомијом рамуса мандибуле по Обвегезеру (*Obwegeser*) и Дал Понту (*Dal Pont*) [1, 21]. За фиксацију коштаних фрагмената коришћене су и класична жичана и ригидна фиксација. Након операције примењена је интермаксиларна имобилизација мандибуле у трајању од осам недеља.

За статистичку обраду података коришћени су рачунарски програми Statgraphics 4.2 (STSC, Inc. & Statistical Graphics Corporation 1985–1989), MS Excel и EduStat 2.01 (2005, Alpha Omnia, Београд, Србија). Подаци су приказани као средње вредности, стандардне девијације,



Слика 7. Пантографски цртеж померања интеринцизалне тачке при протрузионој кретењи и граничним латералним кретањима доње вилице (готски лук)

Figure 7. The panthographic tracing of the incisor point movement during protrusive and lateral mandibular border movements (Gothic arch)

Табела 1. Просечни дијапазони максималног отварања уста испитаника с мандибуларним прогнатизмом пре и шест месеци после хируршког захвата**Table 1.** The mean ranges of maximal mouth opening in patients with mandibular prognathism before and six months after surgical treatment

Параметар Parameter	Пре операције Before surgery			После операције After surgery			F (p)
	$\bar{X} \pm SD$	Min-Max	Kv (%)	$\bar{X} \pm SD$	Min-Max	Kv (%)	
Максимално отварање уста Maximal mandibular opening	49.0 $\pm$ 7.60**	35.9–60.7	15.5	35.9 $\pm$ 6.97***	20.2–46.3	19.4	22.2 (<0.001)

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

најмање и највеће вредности и коефицијенти варијације у процентима. Поређење континуираних варијабли вршено је анализом варијансе (тест ANOVA).

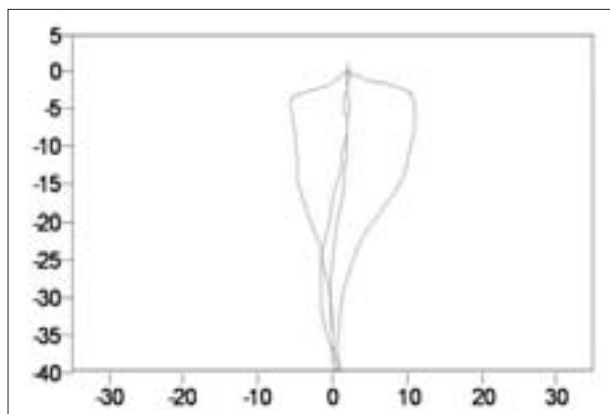
РЕЗУЛТАТИ

Анализа максималног отварања уста пре и шест месеци после операције указује на значајно смањење дијапазона ове кретње код оперисаних испитаника. Ово смањење у просеку је било 13,1 mm у односу на стање пре хируршког лечења (Табела 1).

Испитивање униформности кретње отварања уста пре операције указује на постојање девијација, односно дефлексија код 70% испитаника с мандибуларним прогнатизмом. Униформност кретње отварања уста је била много боља код већине испитаника, мада су код 30% оперисаних и даље опстајале девијација или дефлексија при отварању уста (Слика 8).

Дијапазони граничне протрузије и латеротрузијских покрета доње вилице су код пацијената с мандибуларним прогнатизмом смањени у односу на дијапазоне тих кретњи код особа с физиолошком оклузијом [11]. Шест месеци након хируршког захвата дијапазони граничне протрузије и латеротрузије код испитаника су се значајно повећали (Табела 2). Просечне вредности граничне ретрузије након операције су биле значајно веће од физиолошких вредности ове кретње (до 2 mm) указујући на то да у раном постоперационом периоду постоји двоструки загрижај (Табела 2).

Утврђено је да су укупне просечне вредности готског лука код наших испитаника значајно мање у односу на биометријске вредности. Ове вредности се по-

**Слика 8.** Пантографски цртеж померања интеринцизалне тачке при максималном отварању уста особе с мандибуларним прогнатизмом**Figure 8.** The pantographic tracing of the incisor point movement by maximal mounth opening in a patient with mandibular prognathism

већавају после операције заједно с нормализовањем латералних покрета доње вилице и функције темпоромандибуларних (ТМ) зглобова (Табела 3). Вредности углова између десне, односно леве латеротрузијске и протрузијске кретње су такође у просеку биле мање код испитаника с мандибуларним прогнатизмом у односу на биометријске вредности. Уочљиво је, међутим, да постоје значајне разлике у вредностима ових углова и дужинама латеротрузијских путања између леве и десне стране, што упућује на неуједначену функцију десног и левог ТМ зглоба код пацијената с мандибуларним прогнатизмом и пре и после хируршког захвата (Табела 3). Након операције вредности свих углова готског лука су се повећале, али ове разлике нису биле статистички значајне.

Табела 2. Просечни дијапазони граничне протрузије, леве (Л) и десне (Д) латеротрузије и ретрузије код испитаника с мандибуларним прогнатизмом пре и после хируршког захвата**Table 2.** The mean ranges of maximal protrusion, left (L) and right (R) laterotrusion and retrusion in patients with mandibular prognathism before and after surgical treatment

Параметар Parameter	Пре операције Before surgery			После операције After surgery			F (p)
	$\bar{X} \pm SD$	Min-Max	Kv (%)	$\bar{X} \pm SD$	Min-Max	Kv (%)	
Протрузија Protrusion	4.7 $\pm$ 2.56***	0.5–9.5	54.9	7.3 $\pm$ 2.04***	3.3–10.6	28.1	36.5 (0.001)
Латеротрузија Л Laterotrusion L	5.9 $\pm$ 1.72***	2.8–9.4	29.0	7.4 $\pm$ 1.36***	5.7–10.3	18.3	55.8 (0.001)
Латеротрузија Д Laterotrusion R	6.4 $\pm$ 1.53***	3.0–9.0	23.9	7.5 $\pm$ 1.20***	6.0–10.0	16.0	
Ретрузија Retrusion	1.6 $\pm$ 0.96***	0.0–3.0	59.8	2.5 $\pm$ 1.04***	0.5–4.1	41.1	34.3 (0.001)

*** $p < 0.001$

Табела 3. Просечне вредности углова готског лука код испитаника с мандибуларним прогнатизмом пре и после хируршког захвата
Table 3. The mean angular values of the Gothic arch in patients with mandibular prognathism before and after surgical treatment

Готски лук Gothic arch	Пре операције Before surgery			После операције After surgery			F (p)
	$\bar{X} \pm SD$	Min–Max	Kv (%)	$\bar{X} \pm SD$	Min–Max	Kv (%)	
Лево Left	59.1±18.04**	30.0–90.5	30.5	65.5±8.40	40.3–75.4	12.8	6.3 (0.003)
Десно Right	65.1±13.23	40.5–88.5	20.3	69.6±6.61	60.0–80.5	9.5	2.5 (0.091)
Укупно Total	124.4±30.32**	80.0–179.1	24.4	135.1±13.13	100.8–150.8	9.7	4.8 (0.012)

** $p < 0.01$

ДИСКУСИЈА

Рехабилитација функцијске ефикасности орофацијалног комплекса након хируршке интервенције један је од приоритетних циљева и ортодонтске терапије и ортогнатског хируршког лечења. Потпуна рехабилитација основних моторних функција орофацијалног система се не може очекивати непосредно након хируршког захвата. Бројни радови показују да врста операције, начин фиксације коштаних фрагмената, дужина интермаксиларне имобилизације мандибуле у постоперационом периоду и увођење одговарајуће физикалне терапије имају значајан утицај на брзину и ефикасност рехабилитације основних функција орофацијалног система жвакања и говора [4, 6, 10, 12, 13, 14]. Рехабилитација мишићних функција у постоперационом периоду је дуг и сложен процес који зависи од многих фактора. Неки аутори указују на проблематичан опоравак мишићних функција, посебно након хируршке корекције прогнатије (скелетна класа II) [12, 22].

Познато је да кретње доње вилице зависе од бројних морфолошких и функцијских чинилаца. Да би се разумеле промене које настају у постоперационом периоду, неопходно је познавати факторе који утичу на дијапазон и униформност покрета мандибуле. У том смислу детаљно су проучени утицаји пола, узраста, конституције, димензија доње вилице, међувиличних односа и класе оклузије, те постојања ТМ дисфункција на кинематику доње вилице [23–27]. Агерберг (Agerberg) [27] наводи да су просечни дијапазони максималног отварања уста двадесетогодишњака 53,3±5,7 mm код девојака и 58,6±6,6 mm код младића.

Пантографске и електрогнатографске регистрације мандибуларних покрета код особа с физиолошком оклузијом показују да су дијапазони граничне протрузије и леве и десне латеротрузије у просеку око 10 mm, а да вредност физиолошке ретрузије не треба да пређе 2 mm [26, 28].

Укупне вредности углова готског лука, које индиректно указују на стабилност и функционалну ефикасност ТМ зглобова, у просеку су 140°, док вредности углова између атеротрузијских и протрузијских кракова готског лука у условима физиолошке функције ТМ зглобова износе 70° [28].

Утврђено је да су дијапазони максималног отварања уста значајно већи код особа с мандибуларним прогнатизмом него код испитаника с физиолошком

оклузијом [11, 23, 24, 25]. Ово се може објаснити везом између краниофацијалне морфологије и могућности отварања уста. Неки јапански аутори су утврдили директну корелацију између величине доње вилице и дијапазона максималног отварања уста [23, 25]. Сем тога, дијапазон максималног отварања уста зависи од односа ротационе и транслационе компоненте кретњи кондила. Код особа с изразитијом ротацијом кондила при отварању уста дијапазон отварања је већи [28].

Мањи дијапазони протрузије и латеротрузије код особа с мандибуларним прогнатизмом у односу на особе нормалне оклузије највероватније су последица бројних протрузијских, латеротрузијских и медиотрузијских сметњи, које због обрнутог преклопа секутића и евентуално укрштеног загрижаја блокирају ове кретње [28, 29, 30]. Већи износ граничне ретрузије код испитаника с мандибуларним прогнатизмом утврђен у оквиру ове студије може се објаснити постојањем ТМ или мишићних дисфункција код одређеног броја испитаника које нису евидентирани пре операције [26, 31].

Да би се проценио успех хируршког захвата у рехабилитацији функцијске ефикасности орофацијалног комплекса, у оквиру ове студије извршена је пантографска анализа дијапазона и униформности граничних кретњи доње вилице пацијената с мандибуларним прогнатизмом пре и после операције, што је новина када је реч о истраживању ове проблематике на нашим просторима. Резултати анализе одабраних кинематских параметара су упоређени у групама пацијената пре и после хируршког захвата. Сумирајући резултате ових анализа на целокупном узорку, може се закључити да је хируршки захват удружен с интермаксиларном имобилизацијом мандибуле током осам недеља имао изразито лош утицај на дијапазон максималног отварања уста код оперисаних испитаника. Шест месеци после операције дијапазон максималног отварања уста био је у просеку за 13 mm мањи у односу на стање пре хируршке интервенције. С друге стране, дијапазони максималне протрузије и граничних латералних покрета су се знатно повећали након операције. Ови налази имају потврду и у другим радовима у стручној литератури [6, 7, 9–12]. Значајно смањење максималног отварања уста након сагиталних клизајућих остеотомија рамуса мандибуле објашњава се на више начина. Само хируршко лечење уводи неколико чинилаца који могу да измене кретње доње вилице. Ту

је, пре свега, повреда, која може захватити горњу и доњу вилицу, природне зубе, ТМ зглобове, мастикаторне мишиће, околна мека ткива, нерве и крвне судове. Првобитне дужине, а некада и припоји *m. pterigoideus lateralis* и *m. digastricus* могу да буду измењени током операције, што значајно ограничава њихову функцију [4, 6, 7, 12]. Очекивана реакција на повреду је ограничност покрета повређених структура, што је резултат комплексног неуромишићног одговора који треба да спречи даља оштећења ткива. Смањење дијапазона максималног отварања уста након билатералне клизајуће остеотомије рамуса мандибуле значајно ограничава екстензију мастикаторних мишића и околних меких ткива у периоду зарастања. С друге стране, дуготрајна пасивизација узрокована интермаксиларном имобилизацијом мандибуле током осам недеља вероватно успорава опоравак мастикаторних мишића, због чега су дијапазони максималног отварања уста код оперисаних пацијената и после шест месеци значајно мањи у односу на вредности добијене код младих здравих испитаника. Ово потврђују и налази Арагона (*Aragon*) и Ван Сикелса (*Van Sickels*) [14]. У групи пацијената код којих је примењена ригидна фиксација шест месеци након операције достигнуте су преоперационе вредности дијапазона максималног отварања уста, док се у групи испитаника с класичном фиксацијом и дугим периодом интермаксиларне имобилизације и након шест месеци задржало смањено отварање уста за више од 13,9 mm [14]. Повећање дијапазона протрузионе кретње и латералних кретњи код оперисаних пацијената логична је последица нормализовања оклузалних односа, успостављања нормалног преклопа секутића и непостојања протрузијских и латеротрузијских оклузалних сметњи [30].

Угао под којим мандибула напушта централни положај и креће у екстремне латералне положаје (готски лук или стреласти угао) указује на правилност латеротрузијских кретњи и функцију левог и десног ТМ зглоба. У поређењу с вредностима код особа с физиолошком оклузијом, налази готских лукова код особа с мандибуларним прогнатизмом указују на смањене и неуједначене вредности и пре и после операције. Ово указује на нестабилност односа у ТМ зглобовима у раном постоперационом периоду и на њихову неуједначену функцију код одређеног броја пацијената, што потврђују и друге студије [11, 26, 31]. На нестабилност ТМ зглобова у овом периоду указује и значајно повећање дијапазона граничне ретрузије мандибуле након хирушког захвата.

Сагитална клизајућа остеотомија рамуса мандибуле и даље је метода избора код пацијената код којих клинички и рендгенкраниометријски налази потврђују

да је енорман раст доње вилице доминантан фактор у настанку деформитета. Према неким референцама, изоловани мандибуларни прогнатизам узрокован претераним растом мандибуле јавља се код 20–25% свих пацијената с овим деформитетом, док се код осталих бележи и одређени степен максиларне дефицијенције [1]. Стога се при хирушком кориговању мандибуларног прогнатизма, поред интервенција на мандибули, све чешће предност даје солитарним операцијама *Le-Fort I* или бимаксиларним хирушким репозицијама [13]. Пажња струке се све више усмерава ка оним хирушким техникама и начинима фиксације коштаных фрагмената који обезбеђују најбоље резултате у реконструкцији међувиличних и оклузалних односа, уз стабилност постигнутих резултата у постоперационом периоду и брзу рехабилитацију основних функција орофацијалног система.

ЗАКЉУЧАК

Пантографска анализа граничних кретњи доње вилице код особа с мандибуларним прогнатизмом пре и шест месеци после хирушког захвата показала је да је сагитална клизајућа остеотомија рамуса мандибуле удружена с интермаксиларном имобилизацијом током осам недеља значајно изменила све граничне кретње доње вилице код оперисаних пацијената. Дијапазон максималног отварања уста се након хирушког захвата смањео у просеку за 13 mm у односу на стање пре операције, што се приписује углавном дужини интермаксиларне имобилизације, али је отварање уста код 70% испитаника униформније у односу на стање пре операције.

Сагитална клизајућа остеотомија рамуса мандибуле даје добре резултате код особа с мандибуларним прогнатизмом код којих је енорман раст доње вилице главни узрочник деформитета. Ригидна фиксација коштаных фрагмената и скраћен период интермаксиларне имобилизације мандибуле уз примену одговарајуће физикалне терапије знатно би допринели бржој рехабилитацији покрета мандибуле у постоперационом периоду.

НАПОМЕНА

Рад је део истраживања у оквиру магистарске тезе првог аутора под називом „Природа промене оклузије након хирушке корекције мандибуларног прогнатизма“, која је одбрањена 2010. године на Стоматолошком факултету Универзитета у Београду.

ЛИТЕРАТУРА

1. Proffit WR, White PR, Sarver DM. Contemporary Treatment of Dentofacial Deformity. St. Louis: Mosby Inc. Co; 2003.
2. Ellis E 3rd, Throckmorton GS, Sinn DP. Bite forces before and after surgical correction of mandibular prognathism. J Oral Maxillofac Surg. 1996; 54:176-81.
3. Mobarak KA, Krogstad O, Espeland L, Lyberg T. Factors influencing the predictability of soft tissue profile changes following mandibular setback surgery. Angle Orthod. 2001; 71:216-27.
4. Kobayashi T, Honma K, Shingaki S, Nakajima T. Changes in masticatory function after orthognathic treatment in patients with mandibular prognathism. Br J Oral Maxillofac Surg. 2001; 39:260-5.

5. Harada K, Watanabe M, Ohkura K, Enomoto S. Measure of bite force and occlusal contact area before and after bilateral sagittal split ramus osteotomy of the mandible using a new pressure-sensitive device: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000; 58:370-4.
6. Yang XW, Dong YJ, Long X, Zhang GZ, Kao CT. The evaluation of jaw function subsequent to bilateral sagittal split osteotomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 2005; 100:10-6.
7. Boyd SB, Karas ND, Sinn DP. Recovery of mandibular mobility following orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1991; 49:924-31.
8. Nagamine T, Kobayashi T, Nakajima T, Hanada K. The effects of surgical-orthodontic correction of skeletal class III malocclusion on mandibular movement. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993; 5:385-9.
9. Ehmer U, Sanftenberg U, Broll P. Gnathographic study of mandibular borderline movements and chewing patterns before and after surgical dysgnathia correction in retrognathism and prognathism. *Fortschr Kieferorthop.* 1991; 52:274-81.
10. Aragon SB, Van Sickles JE, Dolwick MF, Flanary CM. The effects of orthognathic surgery on mandibular range of motion. *J Oral Maxillofac Surg.* 1985; 43:938-43.
11. Throckmorton GS, Ellis E, Buschang PH. Morphologic and biomechanical correlates with maximum bite forces in orthognathic surgery patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000; 58:515-25.
12. Joss CU, Thüer UW. Neurosensory and functional impairment in sagittal split osteotomies: a longitudinal and long-term follow-up study. *Eur J Orthod.* 2007; 29:263-71.
13. Bailey LT, Proffit WR, White RP Jr. Trends in surgical treatment of Class III skeletal relationships. *Int J Adult Orthod Orthognath Surg.* 1995; 10:108-23.
14. Aragon SB, Van Sickles JE. Mandibular range of motion with rigid/nonrigid fixation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987; 63:408-11.
15. Braber W, Glas H, Bilt A, Bosman F. Masticatory function in retrognathic patients, before and after mandibular advancement surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62:549-54.
16. Wolford LM, Chemello PD, Hilliard F. Occlusal plane alteration in orthognathic surgery – Part I: Effects on function and esthetics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1994; 106:304-16.
17. Storum KA, Bell WH. The effect of physical rehabilitation on mandibular function after ramus osteotomies. *J Oral Maxillofac Surg.* 1986; 44:94-9.
18. Kawo EWL GmbH Leutkirch Germany. Arcus Digma manual instructions.
19. Dodić S. Primena kompjuterskog pantografa u dijagnostici kranio-mandibularnih disfunkcija. *Stomatološka protetika.* 2004; 3:13-9.
20. Dodić S, Sinobad V, Vukadinović M. Analiza sagitalne kondilne putanje kod ispitanika sa temporomandibularnim disfunkcijama. *Vojnosanit Pregl.* 2010; 67:391-6.
21. Reyneke PJ. Essentials of orthognathic surgery. Chicago, Berlin, London: Quintessence Publ. Co. Inc; 2003.
22. Nakata Y, Ueda HM, Kato M, Tabe H, Shikata-Wakisaka N, Matsumoto E, et al. Changes in stomatognathic function induced by orthognathic surgery in patients with mandibular prognathism. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65:444-51.
23. Muto T, Kanazawa M. The relationship between maximal jaw opening and size of skeleton: a cephalometric study. *J Oral Rehabil.* 1996; 23:22-4.
24. Oguri Y, Yamada K, Fukui T, Hanada K, Kohno S. Mandibular movement and frontal craniofacial morphology in orthognathic surgery patients with mandibular deviation and protrusion. *J Oral Rehabil.* 2003; 30:392-400.
25. Fukui T, Tsuruta M, Murata K, Wakimoto Y, Tokiwa H, Kuwahara Y. Correlation between facial morphology, mouth opening ability, and condylar movement during opening-closing jaw movements in female adults with normal occlusion. *Eur J Orthod.* 2002; 24:327-36.
26. Dodić S, Sinobad V. Kinematska analiza graničnih kretnji donje vilice u osoba sa kranio-mandibularnim disfunkcijama. *Stomatološki glasnik Srbije.* 2003; 50:185-91.
27. Agerberg G. Maximal mandibular movements in young men and women. *Sven Tandlak Tidskr.* 1974; 67:81-100.
28. Stanišić-Sinobad D. Osnovi gnatologije. Beograd: BMG; 2001.
29. Travers KH, Buschang PH, Hayasaki H, Throckmorton GS. Associations between incisor and mandibular condylar movements during maximum mouth opening. *Arch of Oral Biol.* 2000; 45:267-75.
30. Dodić S, Sinobad V, Obradović-Djuričić K, Medić V. The role of occlusal factor in the etiology of temporomandibular dysfunction. *Srp Arh Celok Lek.* 2009; 137(11-12):613-8.
31. Harper RP. Analysis of temporomandibular joint function after orthognathic surgery using condylar path tracings. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1990; 98:274-5.

The Effects of Orthognathic Surgery on Mandibular Movements in Patients with Mandibular Prognathism

Vladimir Sinobad¹, Slobodan Dodić², Ljiljana Strajnić³, Miroslav Vukadinović¹

¹Clinic for Maxillofacial Surgery, Faculty of Dental Medicine, Belgrade, Serbia;

²Clinic for Prosthodontics, Faculty of Dental Medicine, Belgrade, Serbia;

³Clinic for Stomatology, Faculty of Medicine, Novi Sad, Serbia

SUMMARY

Introduction Mandibular prognathism, one of the most severe dentofacial deformities, affects the person's appearance, psychological health and the quality of life in the most sensitive age period.

Objective The aim of this study was to evaluate the effects of sagittal split ramus osteotomy on the range of mandibular border movements in the early postoperative period.

Methods The study was conducted on 20 patients, of mean age 20.8 years, with mandibular prognathism. All patients included in this study were operated on by bilateral sagittal splitting ramus osteotomy according to Obwegeser and Dal Pont followed by mandibular immobilization during eight weeks. In all patients mandibular border movements were recorded before and six months after surgery using the computerized pantograph Arcus-Digma (KaVo EWL GmbH, Leutkirch, Germany).

Results The analysis of the chosen kinematic parameters revealed that sagittal split ramus osteotomy followed by eight weeks of mandibular immobilization had severe effects on the mouth opening. Six months after surgery the range of maximal mouth opening decreased for approximately 13.9 mm in relation to the preoperative stage. On the contrary, the ranges of maximal protrusion and the border of laterotrusive excursions increased significantly after surgery.

Conclusion In patients with mandibular prognathism where enormous mandibular growth was the main causal factor of the deformity, the sagittal split ramus osteotomy yielded good results. The rigid fixation of bone fragments and reduced period of mandibular immobilization followed by appropriate physical therapy could considerably contribute to a more rapid recovery of mandibular kinematics in the postoperative period.

Keywords: mandibular prognathism; mandibular movements; orthognathic surgery

Short QT Interval is Unreliable Marker of Anabolic Androgenic Steroid Abuse in Competitive Athletes

Vitomir Djordjević¹, Ivan Stanković^{2,3}, Alja Vlahović Stipac^{2,3}, Biljana Putniković^{2,3}, Aleksandar N. Nešković^{2,3}

¹Health Center "Dr. Ristić", Belgrade, Serbia;

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

³Department of Cardiology, Clinical Hospital Centre Zemun, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Previous animal and human studies provided the evidence that testosterone may affect ventricular repolarization by shortening of the QT interval. Synthetic derivatives of testosterone, modified to enhance its anabolic properties, are occasionally abused by some competitive athletes.

Objective We assessed whether the QT interval duration could discriminate anabolic androgenic steroids (AAS)-using strength athletes (SA) from drug-free endurance athletes (EA), by comparing 25 formulas for QT interval correction.

Methods We recruited 22 elite male athletes involved in long-term strength or endurance training and 20 sedentary controls. All elite SA reported AAS abuse, whereas EA and controls were AAS-free.

Results AAS-using SA had markedly shorter QT-interval than AAS-free EA (348 ± 42.3 vs. 400 ± 34.2 ms; $p < 0.001$). Also, drug-free EA had a significantly longer QT-interval than sedentary persons (400 ± 34.2 vs. 358 ± 18.9 ms; $p < 0.01$). In contrast, no significant difference in the QT-interval duration was observed between AAS users and control group (348 ± 42.3 vs. 358 ± 18.9 ms; $p = 0.394$). After the QT interval was adjusted for heart rate (HR) according to 25 different formulas, only the Ashman equation yielded considerable differences among the groups that were in line with those observed before correction.

Conclusion Inconsistent results obtained by different correction formulas along with inability to discriminate QT (QTc) interval duration between AAS-misusing athletes and control group do not support the use of QT (QTc) interval for anti-doping purposes.

Keywords: short QT interval; anabolic androgenic steroids; doping

INTRODUCTION

Anabolic androgenic steroids (AAS) are synthetic derivatives of testosterone, modified to enhance its anabolic properties. Data from several animal and human studies provided the evidence that testosterone may also affect ventricular repolarization by shortening of the QT [1-4].

In spite of being prohibited by the World Anti-Doping Agency, AAS are frequently used by competitive athletes to improve performance. It has been recently suggested that the QT interval duration may be a marker of AAS abuse in strength athletes, as abusers were shown to have significantly shorter QT intervals than drug-free strength athletes and sedentary controls [5].

OBJECTIVE

It is uncertain whether this observation depends on athletic discipline (strength versus endurance training) or formulas used for the heart rate correction of the QT interval. The objective of this study was to assess whether the QT interval duration can discriminate AAS-using strength athletes from drug-free endurance at-

hletes when multiple formulas for QT interval correction are used.

METHODS

Twenty-two elite male athletes, aged 22-40 years, were recruited from the national weight lifting, bodybuilding, wrestling, water polo, swimming and running teams, and were divided into two groups.

The first group consisted of 10 strength athletes (5 weightlifters and 5 bodybuilders) who reported both past and current self-administration of AAS. All subjects used the combination of both oral and injectable substances for at least 2 years (up to 5 years) prior to study enrollment.

The second group included 12 endurance athletes (6 long-distance runners, 4 water polo players and 2 swimmers) who denied both present and past AAS use. They were all negative on several doping tests during and out of competition. The control group was formed of 20 sedentary healthy men, aged 20-40 years (physicians from the Clinical Hospital Centre Zemun), who denied AAS abuse.

None of the subjects in either group had history of cardiovascular or any other system

Correspondence to:

Vitomir DJORDJEVIĆ
Dom zdravlja „Dr Ristić“
Narodnih heroja 38
11070 Novi Beograd
Srbija
witomir@hotmail.com

disorder and were not taking any medications. All subjects gave written informed consent and were guaranteed anonymity.

Anthropometric and blood pressure measurements

Body mass and height were measured using a balance beam scale and a height gauge, respectively, whereas body surface area was calculated using the Mosteller formula [6]. Blood pressure measurements were done in a sitting position according to Riva-Rocci, using a cuff adjusted to upper arm circumference (mean value of two measurements on both arms, 10 minutes apart, was recorded).

Echocardiography

All examinations were done in supine left decubitus position by the same experienced cardiologist using Hewlett–Packard Sonos 2500 machine (Andover, MA, USA), with a 2.5 MHz transducer. Echocardiograms consisted of two-dimensional, M-mode and Doppler flow measurements from standard parasternal and apical positions. All measurements were made according to the American Society of Echocardiography recommendations [7]. Left ventricular mass was calculated according to the Devereux formula and indexed for body surface area [8].

Electrocardiography and QT interval measurement

Twelve-lead electrocardiogram (ECG) was recorded by the Shiller AG AT-2 plus system (Baar, Switzerland) at a paper speed of 50 mm/s, prior to blood pressure measurement and echocardiographic examination. The PR interval was measured from the beginning of the P wave to the beginning of the Q or R wave.

The QT intervals were measured manually from lead II, from the beginning of Q wave to the end of the T wave. The end of the T wave was defined as its return to the T-P baseline. If the end of the T wave could not be identified in lead II, lead V3 or V5 was used instead. All measurements were done by the same investigator who was blinded to the group and identity of the subjects. To test the interobserver variability, all QT intervals were repeatedly measured by a second blinded investigator. The paired sample t-test did not find a statistically significant difference between the two series of measurements ($p=0.81$). Only measurements from the first investigator were reported and used for calculations. Heart rate correction of the QT interval (QTc) was done using 28 different formulas listed in Table 1 [9–32].

As the QTc interval ≤ 380 ms was reported to have 83% sensitivity and 88% specificity in prediction of AAS abusing power athletes [5], the QT intervals corrected by the Bazett formula were compared to this cut-off value with respect to AAS use.

Table 1. Heart rate correction formulas

Formula (Author's name)	Equation	Reference number
Adams	$QTc = QT + 0.1536 \times (1.0 - RR)$	9
Ashman	$QTc = 0.380 \times \log(10 \times (RR + 0.07))$	10
Bazett	$QTc = QT/RR^{0.5}$	11
Boudolas	$QTc = QT + 2.0 / 1000 \times (HR - 60)$	12
Boudolas – logarithmic	$QTc = QT/RR^{0.398}$	12
Framingham	$QTc = QT + 0.154 \times (1.0 - RR)$	13
Fridericia	$QTc = QT/RR^{0.333}$	14
Hodges	$QTc = QT + 1.75 / 1000 \times (HR - 60)$	15
Hodges – exponential	$QTc = QT/RR^{0.38}$	16
Karjalainen	QTc = QT + correction from published table	17
Kawataki	$QTc = QT/RR^{0.25}$	18
Klingfield	$QTc = QT + 1.32 / 1000 \times (HR - 60)$	19
Kovacs	$QTc = QT - 0.12 + 0.12/RR$	20
Larsen and Skulason	$QTc = QT + 0.125 \times (1.0 - RR)$	21
Lecocq 1	$QTc = QT - 0.017 - 0.676 \times e^{-3.7RR}$	22
Lecocq 2	$QTc = QT - 0.017 - 0.704 \times e^{-3.7RR}$	22
Ljung	$QTc = QT + 0.2 \times (1.0 - RR)$	23
Mayeda	$QTc = QT/RR^{0.604}$	24
Rautaharju	$QTc = QT - 0.656 / (1 + 0.01 \times HR) + 0.41$	25
Rickards	$QTc = QT + 1.87 / 1000 \times (HR - 60)$	26
Sarma/Hodges	$QTc = QT - 0.018 - 0.708 \times e^{-3.7RR}$	15
Schlamowitz	$QTc = QT + 0.205 \times (1.0 - RR)$	27
Simonson	$QTc = QT + 0.14 \times (1.0 - RR)$	28
Simonson – logarithmic	$QTc = QT/RR^{0.32}$	28
Todt	$QTc = QT + 0.1 \times (1.0 - RR)$	29
Van de Water	$QTc = QT + 0.087 \times (1.0 - RR)$	30
Yoshinaga	$QTc = QT/RR^{0.31}$	31
Wohlfart	$QTc = QT + 1.23 / 1000 \times (HR - 60)$	32

QTc – heart rate corrected QT interval in seconds; QT – uncorrected QT interval in seconds; RR – RR interval in seconds; HR – heart rate in beats per minute

Statistical analysis

Data are expressed as mean±standard deviation. Comparisons among groups were performed using one way analysis of variance (ANOVA). When group differences were found ($p<0.05$), post hoc analyses were performed by the least significant difference (LSD) test. A p value of <0.05 was considered significant.

RESULTS

Baseline characteristics

Subject characteristics are summarized in Table 2. The athletes and controls were comparable for age and systolic blood pressure; strength athletes had a significantly higher diastolic blood pressure as compared to endurance athletes and controls. Endurance athletes were significantly taller than subjects from other two groups, while strength athletes were heavier than sedentary men. As expected, there

Table 2. Baseline characteristics

Parameter	A (n=10)	B (n=12)	C (n=20)	p value			
				ANOVA	A vs. B	A vs. C	B vs. C
Age (years)	27.3±6.4	27.3±3.9	29.8±4.1	0.242	1.000	0.551	0.453
Height (cm)	181±4.6	190±10.8	182±9.1	<0.001	0.016	0.273	<0.001
Body mass (kg)	100.4±18.6	89.6±14.9	78.6±8.3	<0.001	0.194	<0.001	0.082
BSA (m ²)	2.2±0.23	2.2±0.24	1.9±0.12	0.001	1.000	0.001	0.011
BMI (kg/m ²)	30.4±4.8	24.6±2.3	25.2±2.2	<0.001	<0.001	<0.001	1.000
Systolic BP (mm Hg)	133±23	118±12	124±11	0.085	0.084	0.390	0.924
Diastolic BP (mm Hg)	88±14.2	71±8.4	74±5.6	<0.001	<0.001	0.001	1.000

n – number of patients; A – anabolic androgenic steroids (AAS) using strength athletes; B – AAS-free endurance athletes; C – AAS-free sedentary controls; BSA – body surface area; BMI – body mass index; BP – blood pressure

Table 3. Echocardiographic data

Parameter	A (n=10)	B (n=12)	C (n=20)	p value			
				ANOVA	A vs. B	A vs. C	B vs. C
IVS (mm)	10.7±2.1	10.7±1.7	9.8±0.7	0.151	1.000	0.294	0.366
PW (mm)	10.3±2.1	9.9±1.4	8.6±1.1	0.006	1.000	0.012	0.043
LV EDD (mm)	52.9±5.8	57.1±3.9	48.3±2.8	<0.001	0.032	0.006	<0.001
LV mass (kg)	217.4±47.3	244.8±58.9	156.4±19.6	<0.001	0.381	0.001	<0.001
LV mass index (kg/m ²)	97.3±20	113.5±28.2	80.1±11.9	<0.001	0.381	0.001	<0.001

IVS – interventricular septum; PW – posterior wall; LV – left ventricle; EDD – end-diastolic diameter

were significant differences in body surface area and body mass index among groups.

Standard echocardiographic parameters

Standard echocardiographic parameters are detailed in Table 3. All subjects had preserved left ventricular (LV) systolic function (LV ejection fraction >0.55). The LV internal end-diastolic diameter was greater in endurance athletes as compared to strength athletes and controls. LV mass, also when indexed for BSA, was greater in athletes than controls, with no significant difference between the strength and endurance athletes.

Electrocardiographic data

Resting heart rate (HR) was significantly lower, while the PR interval was longer in the endurance athletes when compared to the strength athletes and sedentary controls (Table 4). Nine athletes (41%) had HR of less than 60/min, whereas two of them (9%) exhibited first degree atrioventricular (AV) block.

AAS using strength athletes had the shortest and AAS-free endurance athletes the longest QT intervals. However, no significant difference in QT interval duration was observed between the AAS users and sedentary controls (Table 4). The reported differences among the groups were also observed when the QT interval was adjusted for heart rate using Ashman and one of the Lococq's formulas. However, if any other correction formula was applied, no significant differences in the QTc interval among the groups were detected (Table 4).

As the consequence of calculation by different formulas was that the duration of the QTc interval varied as much

as 59 ms (350±33.2 vs. 409±47.8 ms for the Ashman and Mayeda equation, respectively).

Furthermore, when the QT interval was corrected according to the Bazett formula, 50% of AAS abusers and 34% of AAS-free subjects had QTc≤380 ms, resulting in 50% sensitivity and 66% specificity of suggested cut-point.

DISCUSSION

We compared the QT interval among strength athletes who abused ASS, drug-free endurance athletes and sedentary controls. Our data revealed that the AAS using athletes had the shortest QT intervals, but no significant difference in the QT interval was observed between strength athletes taking AAS and sedentary men. Importantly, these observations were highly affected by formulas used for QT correction.

QT interval and AAS abuse

The rationale for association between a shorter QT interval and androgen abuse is derived from animal and human studies suggesting that sex hormones may be responsible for differences in cardiac repolarization. It has been observed that testosterone shortens ventricular repolarization while estrogens have weak opposite or no effect [1-4].

After puberty, men have significantly shorter QTc intervals than women, which is most striking gender-related electrocardiographic feature. In contrast, no gender-related differences in QT interval duration at birth and before puberty can be observed [1].

Additionally, it has been shown that virilized women have markedly shorter QT intervals than age-matched healthy controls, with the duration of repolarization being inversely

Table 4. Electrocardiographic data

Parameter	A (n=10)	B (n=12)	C (n=20)	p value			
				ANOVA	A vs. B	A vs. C	B vs. C
HR (beats/min)	77.5±15.9	55.8±7.8	75.3±10.8	<0.001	<0.001	0.616	<0.001
PR interval (ms)	151±22.3	174±18.1	154±22.1	0.017	0.001	0.734	0.011
QT interval (ms)*	348±42.3	400±34.2	358±18.8	<0.001	<0.001	0.394	<0.001
QTc - Adams	382±33.2	383±21.3	386±25.2	0.878	0.913	0.645	0.719
QTc - Ashman*	350±33.1	406±26.2	359±23.2	<0.001	<0.001	0.429	<0.001
QTc - Bazett	398±42.1	381±19.8	400±36.4	0.312	0.264	0.875	0.142
QTc - Boudolas	383±32.1	392±24.8	388±27.1	0.728	0.429	0.605	0.703
QTc - Boudolas (log)	387±38.4	385±19.2	391±30.6	0.855	0.890	0.729	0.596
QTc - Framingham	382±33.2	383±21.3	386±25.2	0.876	0.922	0.647	0.710
QTc - Fridericia	378±37.2	387±37.2	385±27.3	0.820	0.541	0.635	0.830
QTc - Hodges	378±31.8	393±25.6	384±25.2	0.432	0.205	0.559	0.381
QTc - Hodges (exp)	385±37.9	385±19.3	389±29.6	0.908	0.951	0.702	0.739
QTc - Karjalainen	379±30.5	390±22.8	389±24.7	0.526	0.315	0.311	0.917
QTc - Kawataki	371±36.8	390±22.2	378±23.8	0.244	0.107	0.531	0.214
QTc - Klingfield	371±32.6	395±27.4	378±22.4	0.090	0.039	0.491	0.085
QTc - Kovacs	388±35.5	391±22.4	389±29.5	0.971	0.845	0.995	0.824
QTc - Larsen & Skulason	375±33.4	386±21.3	381±23.1	0.611	0.324	0.564	0.583
QTc - Lecocq1*	335±40.9	385±33.4	345±18.7	<0.001	<0.001	0.419	0.001
QTc - Lecocq 2	380±34.2	397±26.9	382±25.3	0.283	0.169	0.842	0.161
QTc - Ljung	392±34.3	378±24.1	395±29.1	0.259	0.257	0.785	0.109
QTc - Mayeda	409±47.8	377±22.3	409±43.1	0.074	0.067	0.994	0.033
QTc - Rautaharju 1	385±30.7	388±23.1	392±27.9	0.811	0.792	0.531	0.721
QTc - Rickards	380±31.9	393±25.2	386±26.1	0.577	0.299	0.581	0.524
QTc - Sarma/Hodges	379±34.2	396±26.9	381±25.3	0.291	0.175	0.846	0.166
QTc - Schlamowitz	393±34.5	377±24.5	396±29.6	0.211	0.212	0.800	0.087
QTc - Simonson	379±33.2	384±21.1	384±24.1	0.843	0.601	0.605	0.948
QTc - Simonson (log)	378±37.1	388±20.2	384±26.7	0.741	0.443	0.618	0.709
QTc - Todt	370±34.3	389±22.5	376±21.5	0.194	0.083	0.504	0.178
QTc - Van de Water	367±34.9	390±23.4	374±20.8	0.085	0.036	0.478	0.082
QTc - Yoshinaga	377±36.9	388±20.5	383±26.3	0.670	0.374	0.604	0.620
QTc - Wohlfart	369±32.9	395±27.8	376±21.9	0.060	0.026	0.479	0.709

* p<0.05

HR – heart rate; QTc – corrected QT interval in milliseconds

associated with testosterone levels [3]. Finally, therapeutic testosterone administration in hypogonadic men is associated with a significant QTc interval shortening with negative linear correlation between QTc and testosterone concentration [2]. Therefore, self-administration of AAS may be expected to shorten the QT (QTc) interval in male athletes when compared to those who do not misuse AAS, irrespectively of athletic discipline or activity level.

This concept was partially supported by Bigi et al. [5] who reported a shorter QTc interval in AAS-taking strength athletes when compared to both AAS-free athletes and controls. This observation was endorsed by the recent recommendations for ECG interpretation in athletes [33], suggesting that the QTc interval ≤380 ms (using Bazett correction formula) may predict AAS abuse with high sensitivity and specificity. However, when this cut-off point was applied to subjects enrolled in our study, sensitivity and specificity were markedly below those reported in the original paper. It is uncertain whether this cut-off value is applicable to endurance athletes as the study from which it originates [5] included only strength athletes.

Furthermore, it has been also noticed by Stolt et al. [34] that strength athletes who abuse AAS exhibit shorter QT

(QTc) interval than drug-free endurance athletes, while QTc interval duration could not discriminate AAS abusers and sedentary controls. On the other hand, a markedly longer QTc interval in drug free endurance athletes can be at least partially explained by increased vagal tone in these subjects. Indeed, endurance athletes, apart from being AAS free, had significantly lower resting heart rate and longer PR interval than strength athletes and sedentary men. Both lower heart rate and PR interval prolongation are well documented and prevalent phenomena which are believed to reflect augmented vagal tone in athletes involved in long term endurance training.

The role of QT interval correction

Among the numerous factors that contribute to the QT interval duration, heart rate plays a major role. Therefore, it is the standard practice to use a correction formula to adjust the QT interval for heart rate. Over 30 formulas have been devised for this purpose but all of them are likely to introduce an error in assessing the QTc interval [35]. This error can exceed 60 ms for the Bazett's square

root formula which, despite several important limitations, gained the widespread acceptance [36]. For instance, it over-corrects the QT interval at high heart rates and under-corrects at low heart rates [13]. Consequently, its use may be associated with inaccurate QT interval correction in elite athletes, as the majority of highly trained endurance athletes (up to 80%) exhibit bradycardia [33].

The Bazett formula was used by Bigi et al. [5], while Stolt et al. [34] used the Karlajanan nomogram method for the QT interval correction. Both studies used only one formula for the QT correction, although the imprecision in the QTc calculation could outweigh the differences among the studied groups. In order to overcome any bias, we used 28 formulas for the QT interval correction, including those most frequently used (Bazett, Fridericia, Framingham, Karlajanan and Hodges). We found that only Ashman and Lecocq equations yielded results that were in line with those observed before the correction, whereas no significant differences in the QTc interval among the groups were detected if any other correction formula was used.

Study limitations

Our study has two important limitations. First, history of AAS use was self-reported by athletes and controls included in the study, as we did not perform plasma or urine

assessment for drug levels. Although results should be interpreted cautiously, we believe that the observed differences in subjects' clinical characteristic support the accuracy of their statements regarding AAS use.

Both resting heart rate and diastolic blood pressure, increase of which had been previously related to AAS abuse [37], were the highest in the AAS-using athletes, with no difference between endurance athletes and sedentary controls who denied AAS self-administration.

Secondly, as we aimed to include only elite athletes, we recruited a small number of subjects, which might have produced type II error (false-negative results). However, a significant difference in QT interval duration was observed among the groups before its correction for the heart rate, suggesting that the sample size was sufficient for planned investigation. Nevertheless, further studies with adequate power are warranted.

CONCLUSION

Inconsistent results obtained by different QT interval correction formulas, as well as inability to discriminate QT (QTc) interval duration between AAS taking athletes and sedentary men prevented us from drawing conclusions relevant for anti-doping control. It appears that the QT (QTc) interval cannot be used for anti-doping purposes.

REFERENCES

- James AF, Choisy SC, Hancox JC. Recent advances in understanding sex differences in cardiac repolarization. *Prog Biophys Mol Biol*. 2007; 94:265-319.
- Charbit B, Christin-Maitre S, Demolis JL, Soustre E, Young J, Funck-Brentano C. Effects of testosterone on ventricular repolarization in hypogonadic men. *Am J Cardiol*. 2009; 103:887-90.
- Vrtovec B, Meden-Vrtovec H, Jensterle M, Radovancevic B. Testosterone-related shortening of QTC interval in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2008; 31:653-5.
- Liu XK, Katchman A, Whitfield BH, Wan G, Janowski EM, Woosley RL, et al. In vivo androgen treatment shortens the QT interval and increases the densities of inward and delayed rectifier potassium currents in orchietomized male rabbits. *Cardiovasc Res*. 2003; 57:28-36.
- Bigi MA, Aslani A, Aslani A. Short QT interval: a novel predictor of androgen abuse in strength trained athletes. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2009; 14:35-9.
- Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*. 1987; 317:1098.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18:1440-63.
- Devereux RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography: anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. *Hypertension*. 1987; 9 Suppl II:19-26.
- Adams W. The normal duration of the electrocardiographic ventricular complex. *J Clin Invest*. 1936; 15:335.
- Ashman R. The normal duration of the Q-T interval. *Am Heart J*. 1942; 28:522-34.
- Bazett JC. An analysis of time relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920; 7:353-67.
- Boudoulas H, Geleris P, Lewis RP, Rittgers SE. Linear relationship between electrical systole, mechanical systole, and heart rate. *Chest*. 1981; 80:613-7.
- Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR, Levy D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham study). *Am J Cardiol*. 1992; 70:797-801.
- Fridericia LS. Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Acta Med Scand*. 1920; 53:469-86.
- Hodges M. Rate correction of the QT interval. *Cardiac Electrophysiol Rev*. 1997; 1:360-3.
- Hodges M, Salerno D, Erlin D. Bazett's QT correction reviewed: Evidence that a linear QT correction for heart rate is better. *J Am Coll Cardiol*. 1983; 1:694.
- Karjalainen J, Viitasalo M, Mänttari M, Manninen V. Relation between QT intervals and heart rates from 40 to 120 beats/min in rest electrocardiograms of men and a simple method to adjust QT interval values. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23:1547-53.
- Kawataki M, Kashima T, Toda H, Tanaka H. Relation between QT interval and heart rate. Applications and limitations of Bazett's Formula. *J Electrocardiol*. 1984; 17:371-5.
- Klingfield P, Lax KG, Okin PM. QTc behavior during treadmill exercise as a function of the underlying QT-heart rate relationship. *J Electrocardiol*. 1995; 28(Suppl.):206-10.
- Kovacs SJ Jr. The duration of the QT interval as a function of heart rate: A derivation based on physical principles and a comparison to measured values. *Am Heart J*. 1985; 110:872-8.
- Larsen K, Skulason Th. Det normale Elektrokardiogram. I. Analyse af Ekstremitetsafledningerne hos 100 sunde Mennesker I Alderen fra 30 til 50 Aar. *Nord Med*. 1941; 9:350-8.
- Lecocq B, Lecocq V, Jaillon P. Physiologic relation between cardiac cycle and QT duration in healthy volunteers. *Am J Cardiol*. 1989; 63:481-6.
- Ljung O. A simple formula for clinical interpretation of the QT interval data. *Acta Med Scand*. 1949; 134:79.
- Mayeda I. On time relation between systolic duration of heart and pulse rate. *Acta Scholae Med Univ Imp Kioto*. 1934; 17:53.
- Rautaharju PM, Warren JW, Calhoun HP. Estimation of QT prolongation. A persistent, avoidable error in computer electrocardiography. *J Electrocardiol*. 1990; 23(Suppl):111-7.

26. Rickards AF, Norman J. Relation between QT interval and heart rate: New design of physiologically adaptive cardiac pacemaker. *Br Heart J*. 1981; 45:56-61.
27. Schlamowitz I. An analysis of the time relationships within the cardiac cycle in electrocardiograms of normal men. I. The duration of the Q-T interval and its relationship to the cycle length (R-R interval). *Am Heart J*. 1946; 31:329.
28. Simonson E, Cady LD, Woodbury M. The normal Q-T interval. *Am Heart J*. 1962; 63:747-53.
29. Todt H, Krumpl G, Krejcy K, Raberger G. Mode of QT correction for heart rate: Implications for the detection of inhomogeneous repolarization after myocardial infarction. *Am Heart J*. 1992; 124:602-9.
30. Van de Water A, Verheyen J, Xhonneux R, Reneman RS. An improved method to correct the QT interval of the electrocardiogram for changes in heart rate. *J Pharmacol Methods*. 1989; 22:207-17.
31. Yoshinaga M, Tomari T, Aihoshi S, Kawashita T, Nishi J, Tanaka Y, et al. Exponential correction of QT interval to minimize the effect of the heart rate in children. *Jpn Circ J*. 1993; 57:102-8.
32. Wohlfart B, Pahlm O. Normal values for QT interval in ECG during ramp exercise on bicycle. *Clin Physiol*. 1994; 14:371-7.
33. Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H, Sharma S, Link M, Basso C, et al. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J*. 2010; 31:243-59.
34. Stolt A, Karila T, Viitasalo M, Mantysaari M, Kujala UM, Karjalainen J. QT interval and QT dispersion in endurance athletes and in power athletes using large doses of anabolic steroids. *Am J Cardiol*. 1994; 84:364-6.
35. Malik K. The Imprecision in heart rate correction may lead to artificial observations of drug induced QT interval changes. *PACE*. 2002; 25:209-16.
36. King A, Marc Bailie M, Olivier NB. Magnitude of error introduced by application of heart rate correction formulas to the canine QT interval. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2006; 11(4):289-98.
37. Urhausen A, Albers T, Kindermann W. Are the cardiac effects of anabolic steroid abuse in strength athletes reversible? *Heart*. 2004; 90(5):496-501.

Кратак QT интервал није поуздан показатељ злоупотребе андрогених анаболичких стероида код професионалних спортиста

Витомир Ђорђевић¹, Иван Станковић^{2,3}, Аља Влаховић Стипац^{2,3}, Биљана Путниковић^{2,3}, Александар Н. Нешковић^{2,3}

¹Дом здравља „Др Ристић“, Београд, Србија;

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

³Одељење кардиологије, Клиничко-болнички центар „Земун“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Раније студије на животињама и људима показале су да тестостерон може да утиче на реполаризацију комора тако што скраћује QT интервал. Синтетске деривате тестостерона, модификоване тако да појачају његова анаболичка дејства, повремено злоупотребљавају професионални спортисти.

Циљ рада Истраживали смо да ли се трајање QT интервала разликује између спортиста који се баве спортовима снаге и користе андрогене анаболичке стероиде (ААС) и спортиста који се баве спортовима издржљивости и не користе ААС, упоређујући 25 формула за корекцију QT интервала.

Методе рада У истраживање је укључено 22 елитних спортиста мушког пола који су неколико година професионално тренирали спортове снаге или издржљивости и 20 здравих особа (контролна група) седентерног начина живота. Сви спортисти који су се бавили спортовима снаге користили су ААС, док су спортисти који су се бавили спортовима издржљивости и испитаници контролне групе негирали употребу ААС.

Резултати Код спортиста који су користили ААС забележен је значајно краћи QT интервал него код спортиста који нису користили ААС ($348 \pm 42,3$ према $400 \pm 34,2$ ms; $p < 0,001$). Такође, код спортиста који нису користили ААС утврђен је значајно дужи QT интервал него код особа седентерног начина живота ($400 \pm 34,2$ према $358 \pm 18,9$ ms; $p < 0,01$). Није било статистички значајне разлике у трајању QT интервала између корисника ААС и испитаника контролне групе ($p = 0,394$). Након корекције QT интервала применом 25 различитих формула, само су применом Ашманове једначине добијене значајне разлике између група које су примењене и пре корекције.

Закључак Неконзистентни резултати добијени применом различитих формула и немогућност утврђивања значајне разлике између спортиста који су користили ААС и испитаника контролне групе не препоручују примену QT (QTc) интервала у антидопинг сврхе.

Кључне речи: кратак QT интервал; андрогени анаболички стероиди; допинг

Квалитет лечења особа оболелих од гихта у односу на препоруке *EULAR*

Марија Радак-Перовић^{1,2}, Мирјана Златковић-Швенда²

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

²Институт за реуматологију, Београд, Србија;

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Постоји дванаест препорука за лечење особа оболелих од гихта које су засноване на доказима и мишљењу стручњака.

Циљ рада Циљ рада је био да се процени квалитет лечења особа оболелих од гихта на основу анализе примене четири кључне препоруке према мишљењу аутора.

Методе рада Ретроспективном студијом пресека обухваћено је 111 болесника с рецидивом гихта. Адхерентност за одабране препоруке изражена је односом броја болесника чије је лечење усклађено с препорукама и броја болесника код којих би дату препоруку требало применити. Препоруке се односе на: индикације за примену хипоурикемијске терапије (П1); режим профилаксе нових напада у првом месецу лечења (П2); терапијске циљеве (П3) и режим надгледања примене терапије (П4).

Резултати Од 111 испитаника с рецидивом гихта, код 25 болесника с тофусима, 87 с честим рецидивима гихта и 46 с хроничном уратном артропатијом или рендгенским променама постављена је индикација за примену алопуринола. Адхерентност за П1 била је 76% за болеснике с тофусима, 54% за болеснике с честим рецидивима гихта и 63% за болеснике с хроничном уратном артропатијом. Ниједан болесник који је лечен алопуринолом није добио препоруку за профилаксу рецидива. Концентрације мокраћне киселине мање од 360 $\mu\text{mol/l}$ забележене су код 13 болесника који су примали алопуринол, а адхерентност за П3 била је 26%. Ни код једног болесника који је лечен алопуринолом није вршено терапијско надгледање у складу с П4. Просечне концентрације мокраћне киселине код испитаника који су примали алопуринол нису се разликовале у односу на подгрупу испитаника који нису примали ову терапију: $471,3 \pm 164,4$ према $460,0 \pm 103,5$ $\mu\text{mol/l}$ ($p=0,067$). Скоро сваки други болесник с рецидивом гихта лечен је алопуринолом (50/111).

Закључак Степен девијације у односу на кључне принципе правилног лечења болесника с гихтом је у опсегу од релативно високог (24%) до потпуног одступања (100%).

Кључне речи: гихт; терапијске препоруке; квалитет лечења; алопуринол

УВОД

Гихт је веома честа запаљењска реуматска болест и редак артритис чији је узрок познат, а његова преваленција је 1-2% [1-5]. Кристали мокраћне киселине настали у условима презасићености серума мокраћном киселином узрок су артритиса, а њихов налаз у пунктату синовијалне течности кључ је за постављање дијагнозе гихта. Горња граница растворљивости мокраћне киселине је променљива величина; при одређеној температури и киселости средине јесте 7 $\text{mg\%}$ (420 $\mu\text{mol/l}$). Пад температуре и повећање киселости средине смањују њену растворљивост, тако да је могућа кристализација мокраћне киселине при нижим концентрацијама у односу на оне које се означавају као презасићене. Кристали мокраћне киселине у синовијалној овојници покрећу каскаду биохемијских процеса који укључују многе цитокине и медијаторе запаљења, при чему је главни проинфламаторни цитокин интерлеукин 1 β .

Постоји дванаест јасних препорука за лечење особа оболелих од гихта које су засно-

ване на доказима и мишљењу стручњака [2]. Према нашем мишљењу, четири препоруке су кључ правилног збрињавања болесника. Овим препорукама описани су: индикације за примену хипоурикемијске терапије, принципи профилаксе напада гихта у првом месецу примене ове терапије, циљеви лечења и принципи терапијског надгледања (Табела 1). Алопуринол је лек првог избора за дугорочно сузбијање хиперурикемије. Урикозурички лекови пробенецид и сулфинпиразон могу бити алтернатива алопуринолу код болесника нормалне функције бубрега, али су контраиндиковани код болесника с уролитијазом. Бензбромарон се може користити код болесника с благом до умереном инсуфицијенцијом бубрега с малим хепатотоксичним ризиком.

Остале препоруке се односе на терапију акутног гихта и удружених болести. Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) чине прву линију системске терапије акутног гихта. Интраартикуларна инјекција депо-препарата гликокортикоида је ефикасан и безбедан приступ лечења болесника с акутним гихтом. Традиционалне

Correspondence to:

Marija RADAK-PEROVIĆ
Institut za reumatologiju
Resavska 69, 11000 Beograd
Srbija
marijaradak@yahoo.com

Табела 1. Одабране препоруке EULAR за терапију гихта [2]**Table 1.** Selected EULAR recommendations for gout treatment [2]

Препорука 1 (П1) Recommendation 1 (R1)	Индикације за примену алопуринола Alopurinol therapy indications	1) Више од два напада годишње; 2) Тофуси; 3) Хронична уратна артропатија или рендгенски налаз ерозија 1) More than two attacks per year; 2) Tophi; 3) Chronic gout arthropathy or X-ray revealed erosions
Препорука 2 (П2) Recommendation 2 (R2)	Профилактика индукованих рецидива гихта у првом месецу примене терапије Prophylaxis of induced gouty relapses during the first month of therapy	0,5–1 mg колицина дневно или НСАИЛ уз гастропротекцију тамо где је индиковано 0.5–1 mg colchicine per day or NSAID with gastroprotection if indicated
Препорука 3 (П3) Recommendation 3 (R3)	Превенција кристализације и индукција раставања постојећих кристала Crystalization prevention and melting induction of present crystals	Одржавати концентрацију мокраћне киселине испод границе њене засићености (360 $\mu\text{mol/l}$) To maintain acidum uricum concentration under saturation level (360 $\mu\text{mol/L}$)
Препорука 4 (П4) Recommendation 4 (R4)	Дозирање алопуринола Alopurinol dosage	1) Почети са дозом од 100 mg дневно; 2) Повећавати дозу постепено за 100 mg на 2–4 седмице под условом да је функција бубрега нормална 1) Start at 100 mg/day; 2) Increase gradually, in 2–4 weeks intervals for 100 mg, only if normal renal function

НСАИЛ – нестероидни антиинфламаторни лекови

NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drug

високе дозе колицина су делотворне, али недовољно безбедне; мале дозе (нпр. 0,5 mg три пута дневно) безбедна су алтернатива, али засада нема довољно доказа за ефикасност овог режима. За лечење удружених болести, хипертензије и хиперлипотеинемиче, узимајући у обзир њихово умерено урикозуричко дејство, препоручују се селосартан и фенофибрат [2].

Напредовање гихта ка хроничној уратној артропатији с већим или мањим степеном инвалидности по правилу је последица неуважавања, односно непознавања основних стандарда лечења, као и неспремности болесника на дугорочну сарадњу [3, 4]. Терапијско-рефрактерни гихт, услед интолеранције на тренутно доступне лекове за сузбијање хиперурикемије или немогућности њихове примене у одговарајућој дози због придружених болести (нпр. инсуфицијенција бубрега), ређи је узрок неповољног тока и исхода болести [5].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се процени квалитет лечења особа оболелих од гихта на основу анализе примене четири кључна показатеља квалитета.

МЕТОДЕ РАДА

Ретроспективном студијом пресека обухваћено је 111 болесника с рецидивом примарног гихта. Дијагноза гихта постављена је на основу критеријума Америчког колеџа за реуматологију (*American College of Rheumatology – ACR*) [6]. Болесници су лечени у Институту за реуматологију у Београду у периоду 2006–2010. године. Сви су били мушког пола, просечне старости од $56,2 \pm 11,7$ година и просечног трајања болести од $7,7 \pm 6,8$ година.

Адхерентност за одабране препоруке (Табела 1) изражена је односом броја болесника чије је лечење

усклађено с препорукама и броја болесника код којих је постављена индикација за примену дате препоруке.

РЕЗУЛТАТИ

Од 111 испитаника с гихтом, код 25 болесника (22,5%) с поткожним тофусима (трећа група), 87 болесника (78,4%) с честим рецидивима гихта (прва група) и 46 болесника (41,4%) с хроничном уратном артропатијом или рендгенским променама, међу којима се налазе и сви поменути болесници с тофусима (друга група), постављена је индикација за примену алопуринола (Табела 2).

Адхерентност за П1 је била различита: 76% за болеснике с тофусима, 63% за болеснике с хроничном уратном артропатијом и 54% за болеснике с честим рецидивима гихта (Табела 3).

Ниједан од 50 болесника који је лечен алопуринолом није испунио препоруку за профилаксу рецидива приликом увођења ове терапије; стога је адхерентност за П2 за све три групе испитаника била 0%.

Концентрације мокраћне киселине мање од 360 $\mu\text{mol/l}$ (170–351) забележене су код 13 болесника лечених алопуринолом (код 12/47 болесника прве групе,

Табела 2. Демографске одлике 111 болесника с гихтом и одлике болести**Table 2.** Demographic and disease characteristics in 111 gouty patients

Обележје Variable	Min	Max	$\bar{X} \pm SD$
Старост (године) Age (years)	32	83	56.2 ± 11.7
Трајање болести (године) Disease duration (years)	0.2	28.0	7.7 ± 6.8
Мокраћна киселина у серуму ($\mu\text{mol/l}$) Serum acidum uricum ($\mu\text{mol/L}$)	170	880	465.2 ± 134.6
Креатинин у серуму ($\mu\text{mol/l}$) Serum creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	60	389	110.9 ± 42.9

Min – најмања вредност; Max – највећа вредност; $\bar{X}$ – средња вредност; SD – стандардна девијација

Min – minimum; Max – maximum; $\bar{X}$ – mean value; SD – standard deviation

Табела 3. Адхерентност у односу на одабране терапијске препоруке**Table 3.** Adherence to selected treatment recommendations

Препоруке Recommendations	Индикувани болесници / Група болесника Patients eligible / Group of patients	Адхерентност* Adherence*
П1/Р1	Чести рецидиви гихта Frequent gouty flares	47/87
	ХУА или РТГ ерозије CUA or X-ray erosions	29/46
	Болесници с тофусима Patients with tophi	19/25
П2/Р2	Чести рецидиви гихта Frequent gouty flares	0/47
	ХУА или РТГ ерозије CUA or X-ray erosions	0/29
	Болесници с тофусима Patients with tophi	0/19
П3/Р3	Чести рецидиви гихта Frequent gouty flares	12/47
	ХУА или РТГ ерозије CUA or X-ray erosions	8/29
	Болесници с тофусима Patients with tophi	5/19
П4/Р4	Чести рецидиви гихта Frequent gouty flares	0/47
	ХУА или РТГ ерозије CUA or X-ray erosions	0/29

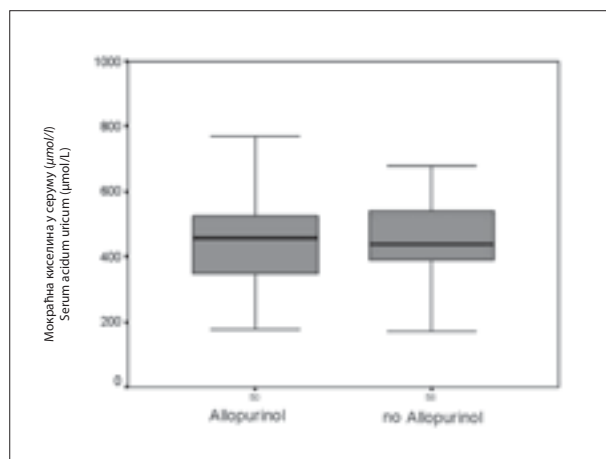
ХУА – хронична уратна артропатија

* Адхерентност за одабране препоруке изражена је односом броја болесника чије је лечење усклађено с препорукама и броја болесника индикуваних за дату препоруку.

CUA – chronic gout arthropathy

* Adherence was defined as odds ratio between the number of pts adhered to a given recommendation treatment and the number of pts eligible for the same recommendation.

8/29 друге групе и 5/19 треће групе). Адхерентност за П3 била је 26%, међутим, не као резултат стратегије циљног лечења, јер се ни код једног болесника који је примао алопуринол није вршило надгледање у складу с П4. Адхерентност за П4 била је 0%.

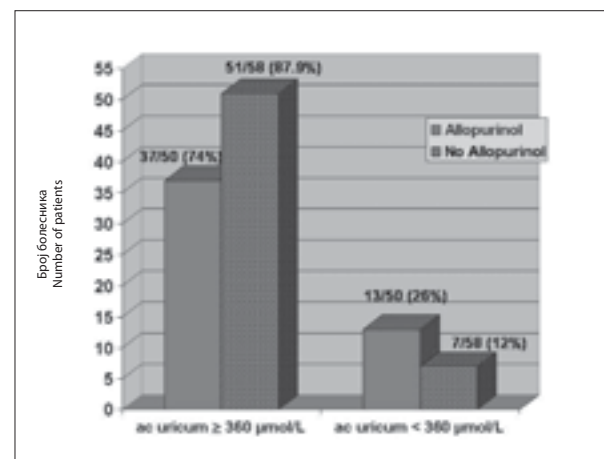
**Графикон 1.** Концентрација мокраћне киселине у серуму болесника лечених алопуринолом и болесника који нису примали ову терапију**Graph 1.** Serum uric acid concentrations in allopurinol users and non-users

Просечне концентрације мокраћне киселине код болесника који су лечени алопуринолом (Графикон 1) нису се разликовале у односу на подгрупу испитаника који нису примали ову терапију: $471,3 \pm 164,4$ према $460,0 \pm 103,5$ $\mu\text{mol/l}$ ($p=0,067$). Примарни терапијски циљ (концентрације мокраћне киселине мање од $360 \mu\text{mol/l}$) остварен је код 13 болесника лечених алопуринолом (26%) и седам од 58 болесника (12%) који нису примали овај лек. Ова разлика није била статистички значајна (Графикон 2). Рецидиви гихта код болесника који су примали алопуринол нису изузетак; скоро сваки други болесник (50/111) с рецидивом артритиса већ је био лечен алопуринолом.

ДИСКУСИЈА

Резултати нашег испитивања показују да је лечење особа оболелих од гихта недовољно, што је у складу с налазима других аутора [7, 8]. Овакви налази показују да су лечење болесника с гихтом и надгледање примене терапије и даље изазов за истраживаче. У нашој студији степен одступања у односу на одабране терапијске препоруке био је у опсегу од 24% до 100%. Ако би се ова процена лечења применила на укупан број болесника сваке године, тада би број особа које су на неодговарајући начин лечене био значајно већи. Последице које се одражавају на квалитет живота болесника и њихову функцијску и радну способност веома су тешке, као што показују и најновија испитивања [5, 9]. С обзиром на то да је приказано истраживање било ретроспективног типа, не може се са сигурношћу знати да ли је у том случају реч о неодговарајућим одлукама у вези с лечењем. Могуће је да болесници једноставно нису разумели или нису добро следили упутства.

Резултати нашег испитивања су показали да су концентрације мокраћне киселине у групи испитаника који су примали алопуринол биле парадоксално нешто више него у контролној групи испитаника. Овакав налаз се само делимично може довести у везу с тежи-

**Графикон 2.** Циљна вредност мокраћне киселине у серуму болесника лечених алопуринолом и болесника који нису примали ову терапију**Graph 2.** Target serum uric acid concentrations in allopurinol users and non-users

ном метаболичког поремећаја код ових болесника. Други разлог је неодговарајуће дозирање лека. Дневне дозе су у опсегу од 100 до 200 mg упркос неодговарајућем одржавању уратемије [10]. Највећи број болесника узима лек на интермитентан начин, обично током релапса обољења, иако ово нису лекови који сузбијају запаљењске процесе. Рецидиви артритиса код болесника на хроничној антихиперуратемичкој терапији су у оваквим околностима пре правило него изузетак. Скоро сваки други болесник с рецидивом гихта већ је био лечен алопуринолом.

Изостанак профилаксе малим дозама НСАИЛ у фази започињања терапије алопуринолом такође је разлог за појаву рецидива. С обзиром да немамо података о постојању свих релевантних коморбидних стања, не можемо анализирати њихов утицај на доношење одлука у вези с лечењем. Мало је вероватно, ипак, да су сви болесници имали улкусну болест, која би ограничавала примену малих доза НСАИЛ у профилактичке сврхе. Знамо да су само четири болесника била у стадијуму инсуфицијенције бубрега (ниво креатинина у серуму већи од 200 $\mu\text{mol/l}$), која ограничава употребу алопуринола у потребним дозама и изискује примену других лекова за смањење хиперурикемије (фебуксо-стат; уриказа), који код нас, нажалост, нису доступни.

Рецидиви гихта код болесника који се лече алопуринолом угрожавају саму превентивну суштину ове терапије и свакако обесхрабрују болеснике за даљу примену лека. Прекиди лечења изазивају нове нападе и тако је *circulus vitiosus* коначно затворен.

Ризик за појаву рецидива гихта је сразмеран концентрацијама мокраћне киселине у серуму оболелих особа [11]. Ипак, код мањег броја болесника који се лече алопуринолом (13/50) рецидив се јавио при нормалним нивоима мокраћне киселине у серуму.

Пароксизам гихта код болесника с вишегодишњом асимптоматском хиперурикемијом и нормоуратемијском епизода гихта појаве су које подједнако збуњују и почетнике и искусне лекаре. Објашњење за ове појаве се тражи и донекле налази у урикозуричком ефекту проинфламаторних цитокина (*IL-1 β* и *IL-6* су кључни цитокини у гихту) [12]. Недавно је обзнањена улога урођеног имунског одговора у патогенези уричког артритиса, укључујући тзв. *Toll-like* рецепторе и криопирински пут [13]. Многи егзогени и ендогени пептидогликани и липополисахариди су лиганди за поменуте рецепторе и њихово пролазно присуство у зглобу синергијском активношћу с кристалима урата активира инфлазамом при концентрацијама мокраћне киселине и присутних кристала при којима то иначе није могуће. Овакав концепт нас учи да су напади гихта код болесника с уратном дијатезом могући и при нижим вредностима уратемије, под условом да постоји секундарни стимулус, али су ризици, тј. вероватноћа да се рецидив догоди, знатно мањи.

ЗАКЉУЧАК

Резултати рада показују да је степен одступања у односу на кључне принципе правилног лечења болесника с гихтом у опсегу од релативно високог (24%) до потпуног (100%).

Стална едукација како болесника, тако и здравствених радника који су укључени у лечење оболелих од гихта, израда водича добре клиничке праксе и проширење групе лекова за контролу хиперурикемије и гихта јесу мере које би могле побољшати квалитет лечења оболелих особа.

ЛИТЕРАТУРА

- Kim KY, Schumacher HR, Hunsche E, Wertheimer AI, Kong SX. A Literature review of the epidemiology and treatment of acute gout. *Clin Thera.* 2003; 25:1593-617.
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR Evidence Based Recommendations for GOUT. Part II: Management. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:1312-24.
- Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Saag KG. Suboptimal physician adherence to quality indicators for the management of gout and asymptomatic hyperuricemia: results from the UK General Practice Research Database (GPRD). *Rheumatology.* 2005; 44:1038-42.
- Singh JA, Hodges JS, Toscano JP, Asch SM. Quality of care for gout in US needs improvement. *Arthritis Rheum.* 2007; 57:822-9.
- Becker MA, Schumacher RH, Benjamin KL, Gorevic P, Greenwald M, Fessel J, et al. Quality of life and disability in patients with treatment-failure gout. *J Rheumatol.* 2009; 36:1041-8.
- Walace SL. Preliminary criteria for the classification of the acute gout. *Arthritis Rheum.* 1977; 20:895-900.
- Neogi T, Hunter DJ, Chassan CE, Cunningham JA, Zhang JQ. Frequency and predictors of inappropriate management of recurrent gout attacks in a longitudinal study. *J Rheumatol.* 2006; 33:104-9.
- Mikuls TR, MacLean CH, Olivieri J, Patino F, Allison JJ, Farrar JT. Quality of care indicators for gout management. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:937-43.
- Lee SJ, Hirsch JD, Terkeltaub J, Khanna D, Sing JA, Sarkin A, et al. Perceptions of disease and health related quality of life among patients with gout. *Rheumatology.* 2009; 48:582-6.
- Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004; 51:321-5.
- Jordan KM, Cameron JS, Sneith M, Zhang W, Doherty M, Seckl I, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46:1372-4.
- Urano W, Yamanaka H, Tsuchi H, Nakajima Y, Matsuda Y, Taniguchi A, et al. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. *J Rheumatol.* 2002; 29:1950-3.
- Giamarellos-Bourboulis EJ, Mouktaroudi M, Bodar E, van der Ven J, Kullberg BJ, Netea MG, et al. Crystals of monosodium urate enhance lipopolysaccharide-induced release of IL-1 β by mononuclear cells through caspase 1-mediated process. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:273-8.

Quality of Treatment in Gouty Patients Considering EULAR Recommendations

Marija Radak-Perović^{1,2}, Mirjana Zlatković-Švenda²

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

²Institute of Rheumatology, Belgrade, Serbia;

SUMMARY

Introduction There are 12 recommendations for gout treatment, based on evidence and opinion of experts.

Objective To assess the quality of therapy in patients with gout analyzing adherence to four selected recommendations.

Methods Retrospective cross sectional study of 111 patients with gouty flare was conducted. Adherence to selected recommendation was defined as odds ratio between the number of patients whose therapy adhered to treatment recommendation and the number of patients eligible for the relevant recommendation. These recommendations refer to indications for allopurinol treatment (R1), prophylaxis of induced gouty flares in the first month of allopurinol treatment (R2), treatment goals (R3), and treatment monitoring regime (R4).

Results Out of 111 patients with gout, 25 with tophi, 87 with frequent gouty flares and 46 with CUA or X-ray erosions were indicated for allopurinol treatment. The adherence to R1 was

76% for tophi patients, 54% for patients with frequent gouty flares, and 63% for patients with CUA. None of the patients starting allopurinol was either recruited for gouty prophylaxis or monitored properly; adherence to R2 as well as to R4 was 0%. Target serum uric acid (SUC) rating below 360 $\mu\text{mol/L}$ was achieved in 13/50 patients treated with allopurinol, while the adherence to R3 was 26%. Therapeutic monitoring in accordance with P4 was not done in any of the patients on allopurinol. There were no differences in mean levels of the SUC between allopurinol users and non-users: 471.3 ± 164.4 vs. 460.0 ± 103.5 $\mu\text{mol/L}$ ($p=0.067$). Therefore, almost every second patient with gouty flares was on allopurinol therapy (50/111).

Conclusion The degree of deviation in relation to the key principles of correct treatment in patients with gout ranged from a relatively high (24%) to that of absolute digression (100%).

Keywords: gout; treatment recommendations; quality of therapy; allopurinol

Примљен • Received: 26/09/2011

Прихваћен • Accepted: 19/12/2011

Efficacy and Safety of Once-Monthly Ibandronate Treatment in Patients with Low Bone Mineral Density – ESTHER Study: 24 Months of Follow-Up

Katarina Simić Pašalić and ESTHER Study Group

Institute of Rheumatology, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Osteoporosis is a major health and economic problem worldwide. The use of new drugs, such as ibandronate, is aimed at improving treatment of osteoporosis and currently poor compliance with BP therapy.

Objective To investigate efficacy and safety of ibandronate applied monthly, orally, in women with low bone mineral density (BMD).

Methods The prospective study was conducted in 34 centers in Serbia and included 77 women treated for 24 months with monthly ibandronate. The efficacy of treatment was assessed by change in bone mass values obtained by BMD measurement at the end of 24 months follow-up versus baseline and 12-months follow-up values. Compliance and safety, i.e. adverse effects (AE) were recorded.

Results Participants were postmenopausal (96%), osteoporotic (79.7%) females, diagnosed by lumbar spine DXA measurement (81%), with history of prior BP therapy in 33.8% women. The physical activity level significantly increased to the substantial level of activity (5.2% vs. 21.3%, $p=0.003$) during the study. After 12 and 24 months of treatment, BMD values significantly increased ($p=0.002$ and $p<0.001$). BP experienced patients improved more than BP naïve patients at both time points ($p=0.012$ and $p=0.027$, respectively). During the second 12 months of treatment the adherence was 96%; AE were recorded as mild gastrointestinal disturbances in 3.9%.

Conclusion Treatment by using ibandronate once monthly for 24 months was generally well tolerated and led to a significant increase in BMD in women with low BMD.

Keywords: osteoporosis; bone mineral density; bisphosphonates; ibandronat

INTRODUCTION

Osteoporosis is a common, debilitating disease. The lifetime risk of any fracture occurring in women from the age of 50 years exceeds 40% [1]. The lifetime risk of hip fracture is greater than the combined lifetime risks of breast, endometrial and ovarian cancers. Postmenopausal osteoporosis is also likely to become more common in the decades ahead as the life expectancy of the population increases. The personal and economic burden of postmenopausal osteoporosis is related to osteoporotic fractures, which are a significant public health problem resulting in substantial morbidity and mortality. Within the first year of post-hip fracture, 80% of patients are unable to carry out at least one independent activity in daily living and the associated mortality rate is 20%. Vertebral fractures also cause significant complications including back pain, height loss, kyphosis, loss of self esteem and death [2]. Osteoporosis can be undetected until a fracture occurs; therefore timely and effective diagnosis and treatment are the main goal in the management of this health problem. Treatment of osteoporosis is a challenging task for public healthcare and physicians taking into account the data that the majority of postmenopausal osteoporosis

patients remain untreated and that even treatment compliant patients experience new vertebral or nonvertebral fractures during therapy with a rate of 9.5% per year [3]. Also, just 6% of previously untreated patients hospitalized for hip fracture are prescribed antiosteoporotic therapy, while only 41% of patients persist with treatment after 12 months [4].

Only a long-term compliance with the prescribed medication can improve bone mineral density (BMD), bone strength and reduce the risk of fracture [5]. It is widely accepted that osteoporosis treatment is monitored by BMD measurements in 1 to 2-year intervals, and if the drug mode of action is antiresorptive, monitoring should be also done for resorption markers, such as N or C telopeptide fragments of collagen type I. Increase of lumbar spine BMD by more than 3-6% indicates treatment success [6]. Bisphosphonates (BP) are stable pyrophosphate analogs with P-C-P bond (so far non-degradable bond) with a strong affinity for bone apatite, acting in the inhibition of osteoclasts activity and recruitment. Nitrogen containing BP interfere with mevalonate pathway, additionally inhibiting bone resorption. The oral bioavailability of BP are low, 1-3% of ingested dose and approximately 50% of absorbed BP is excreted in urine. However, they have

Correspondence to:

Katarina SIMIĆ PAŠALIĆ
Institute of Rheumatology
Resavska 69, 11000 Belgrade
Serbia
pasalick@beotel.net

a long half-life. [7]. BP are considered a first line therapy for the treatment of postmenopausal osteoporosis [8]. A cost-effectiveness analysis has indicated that BP increase treatment costs by 21%, but decrease the number of fractures by 35%, with the additional offset of the cost of therapy by other cost savings if treatment is targeted at high-risk women [9]. Importantly, when all available antiosteoporotic treatment options are considered, BP combine effectiveness, tolerability and patient comfort.

Ibandronate is nitrogen containing third generation BP, ten times more potent than alendronate. Owing to both biocompound and potency, it was possible for the first time to synthesize an oral medication to be taken once a month for the treatment of osteoporosis [10]. Ibandronate has been studied extensively for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis [11, 12].

OBJECTIVE

The aim of this trial was to investigate efficacy of once-monthly ibandronate treatment in patients with low BMD and to evaluate safety of this treatment in everyday clinical practice.

METHODS

Study design

The ESTHER Study (Efficacy and Safety of 12 months Bonviva THERapy) was a prospective multi-center observational study with one year follow-up, with the aim to evaluate efficacy and safety of ibandronate once a month. The studied population comprised 77 female patients with reduced BMD in everyday clinical practice in Serbia. Thirty-four centers participated in the ESTHER study. Prior to the enrolment, all patients gave informed consent for the participation and use of their personal data in this trial, as well as for the presentation of obtained study results to medical professionals. This study was extended to 2 years, comprising ESTHER 24-months follow-up.

Inclusion criteria for ESTHER trial were the same as for a routine drug prescription according to the summary of product characteristics: patients with decreased BMD and increased fracture risk, when antiresorptive treatment was indicated. Exclusion criteria were: males and osteoporosis due to prior metabolic or malignant diseases. Evaluation of efficacy included changes in T-score values after 24 months of treatment compared with baseline and 12-month data, and the incidence of low-energy fractures during the treatment period. The patients self-reported adverse events (AE) providing the information about safety issues. During the treatment period, the patients kept a diary about ibandronate use as well as on adverse reactions. During regular out-patients visits, the diaries were checked by investigators and in case of AE, type and grade of AE was specified and the reason for discontinuation, if any. The same setting was continued in the ESTHER 24-month follow-up. Women

who completed the first year of ESTHER follow-up were eligible for participation in the extension study.

Treatment protocol

The patients received 150 mg ibandronate tablets once a month, in combination with daily 500 mg calcium supplement and 400 IU of vitamin D. No restrictions were set in relation to previous osteoporosis treatment.

The following data were recorded:

I. Demographics

Age, reproductive status (generative period or menopause, use of hormone replacement therapy), educational level (lower than primary, primary, secondary and university education).

II. Osteoporosis risk factors

Physical activity was divided in three levels for assessment: significant (defined as fitness exercise 3 times per week or as any other type of physical work), moderate (daily walks of 1 hour outdoors), low (less than 1 hour of walking outdoors or absence of physical exercise). Presence of fragility fracture during lifetime was recorded (fracture caused by minimal trauma or fall during sitting or standing position), family medical history of hip fracture in parents and close relatives, low body mass index (≤ 18), smoking habits, use of oral corticosteroids longer than 3 months. Data on significant diseases during the last 6 years which could affect bones were also recorded (rheumatoid arthritis, connective tissue diseases and hyperthyroidism).

III. Osteoporosis diagnosis

The same method was applied as in ESTHER; the diagnosis of osteoporosis was established according to the WHO definition [13] based on: a) dual energy X ray absorptiometry (DXA) of the spine and/or hip within 3 months of starting the treatment; b) and/or based on the presence of vertebral fractures; c) and/or skeletal X-ray findings. Treatment decision was based on the presence of osteoporotic fracture risk and results of DXA testing. The type of DXA device and the site of each measurement were recorded. The 12- and 24-month DXA measurements were performed by the same device and at the same site as the baseline. T-score values were recorded [14].

IV. Previous osteoporosis treatment

Previous osteoporosis treatment was recorded in ESTHER: type of supplemental treatment – calcium and vitamin D, type of previous BP use (oral BP daily, weekly, parenteral BP), as well as the duration of previous treatment.

At the end of 24-months of follow-up, DXA scan was repeated in those patients who had a previous scan, and T-score values were recorded again. The 24-month data regarding the incidence of new fragility fractures, type of fracture and time to fracture, AE as well as the type of AE, were recorded and analyzed. Statistical analysis of bone density change was also conducted.

Statistical analysis

Numerical values (age and T-scores) were presented as average, with standard deviation and range as measures of variability. Categorical values were presented as absolute frequencies and percentages. Incidence of AE during 2 years of follow-up was analyzed by the Cochran's Q test. The Student's t-test for paired samples was used for analyzing changes in T-score values from the baseline, after 12 months and 24 months. Analysis of significance of the difference in T-score from the baseline and 12-month values to 24-month follow-up data in relation to the incidence of prior BP treatment was conducted by analysis of variance for repeated measurements. The rate of missing data for any of the studied features did not exceed 10%.

RESULTS

The extension of ESTHER study comprised 77 female patients. The average age was 62.92 ± 10.8 years (30–85). The other demographic data including reproductive status, educational profile, level of physical activity and presence of additional risk factors for low BMD (except menopause), are shown in Table 1.

When assessing BMD it was found that 74 (96%) underwent DXA testing and among them 15 (19.5%) women had osteopenic finding, while the remaining 59 (76.6%) had the osteoporotic level of BMD. The complete DXA evaluation of the hip and spine was made in 63 (81.8%) of patients. Osteoporosis diagnosis was established by radiological finding of osteoporosis in 6 (7.8%) patients, and by the presence of vertebral fractures in 10 (13%) patients. The diagnosis was established by one method in 61 (79%) patients.

Among all patient included in the ESTHER study with 24 months of follow-up, 21 patients (27.2%) had a co-morbidity which can affect bone metabolism in the preceding 6 years (e.g. chronic arthritis, connective tissue disease, hyperthyroidism). When assessing the presence of clinical

risk factors we identified family history of fractures in 29 (37.7%) patients, early menopause in 16 (21.9%), while 17 (22.1%) were smokers, another 13 (16.9%) had fragility fractures and 4 (5.2%) used corticosteroids. The presence of major risk factors for osteoporosis in patients with low BMD is shown in Table 2.

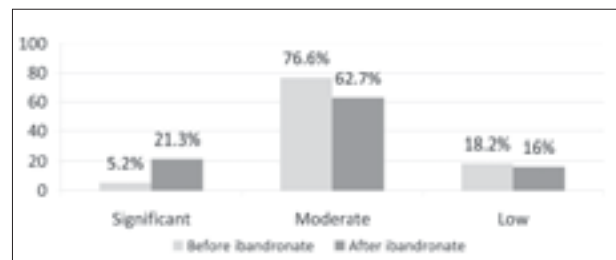
Physical activity habits were assessed at the baseline and after additional 12 months of treatment in the ESTHER study with 24 months of follow-up. It was found that the level of physical activity was significantly increased, especially in patients with significant physical activity, from 5.2% at baseline up to 20.8% at the end of the follow-up ($Z=2.137$; $p=0.033$). Most of patients changed their physical activity from moderate to significant (Graph 1).

In the majority of patients (58.4%), ibandronate treatment was the first BP treatment for osteoporosis. Thirty-two patients (41.5%) were experienced in BP osteoporosis treatment. Daily BP was most frequent in 16 patients, while 14 patients received weekly BP prior to the enrollment into ESTHER study. Two patients (2.6%) had received parenteral BP. Forty-two patients (54.5%) had received supplemental calcium and vitamin D treatment before the study, while three (3.89%) of the patients had received neither supplements nor any other treatment (Table 3).

Efficacy assessment comprised bone density change of lumbar spine, i.e. 96% of patients were assessed at this point twice: at the baseline and after 12 and 24 months of

Table 2. Presence of major risk factors for osteoporosis in patients with low bone mineral density treated with ibandronate during 24 months of follow-up

Risk factor	%
Relevant diseases affecting bone mass	27.2
Smoking	22.1
Low body weight	18.2
Fractures in adulthood	16.9
Family history of fractures	37.7
Corticosteroid use	5.2
Early menopause	21.9



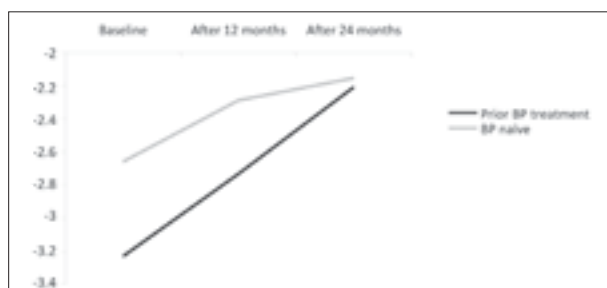
Graph 1. Change in physical activity levels (between baseline and at the end of follow-up) in patients with low bone mineral density treated with ibandronate during 24 months of follow-up

Table 1. Demographic data of patients with low bone mineral density treated with ibandronate during follow-up period of 24 months

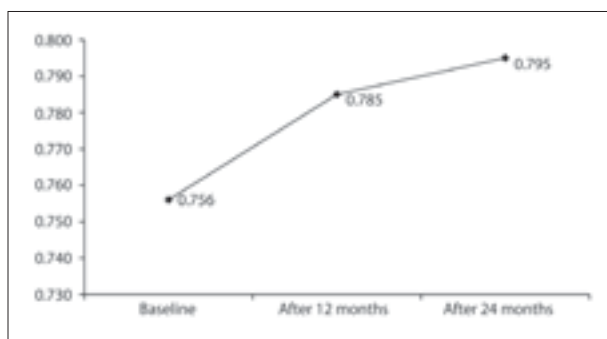
Parameter	Number of patients (%)
Reproductive state	Generative period
	2 (2.6)
Menopause	75 (97.4)
Educational profile	Lower than primary school
	1 (1.3)
	Primary school
	9 (11.7)
Secondary school	35 (45.5)
University education	32 (41.6)
Physical activity	Substantial
	16 (20.8)
	Moderate
	47 (61)
Low	12 (15.6)
Unknown	2 (2.6)
Risk factors (except menopausal status)	None
	15 (19.5)
	One
	49 (63.6)
Two	11 (14.3)
Three or more	2 (2.6)

Table 3. Previous osteoporosis treatment in patients with low bone mineral density treated with ibandronate during 24 months of follow-up

Parameter	Number of patients (%)
Calcium and vitamin D supplementation	42 (54.5)
Daily BP	16 (20.8)
Weekly BP	14 (18.2)
Parenteral BP	2 (2.6)
No supplementation or treatment	3 (3.89)



Graph 2. T-score changes in patients with low bone mineral density treated with ibandronate during 24 months of follow-up

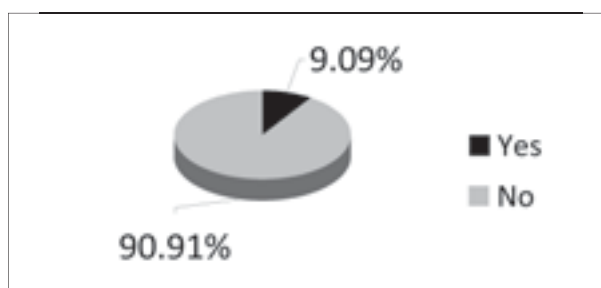


Graph 3. BMD changes in patients during 24 months follow up

follow-up. The average T-score at baseline was -2.83 ± 0.825 SD, while at 12 and 24 months of follow-up it increased to -2.4 ± 0.799 SD and -2.15 ± 0.941 SD, respectively. Statistical analysis of the T-score change reached the level of high significance in both time points, between the baseline and 24 months, as well as between 12 months and 24 months of follow-up, $p < 0.001$ and $p < 0.002$, respectively (Graph 2). In regard to BMD, its values changed also during the observational period. Average baseline values increased from 0.756 g/cm^2 to 0.785 g/cm^2 and 0.795 g/cm^2 at 12 and 24 months follow-up measurements, respectively (Graph 3).

Further efficacy analysis was based on BMD change in two different patient subgroups, BP experienced and BP naïve patients. T-score values were increased in both subgroups. The average baseline T-score in BP experienced patients was -3.23 ± 0.79 SD, reaching -2.7 ± 0.713 SD at 12 months and finally -2.21 ± 1.2 SD after 24 months of follow-up, while BMD values changed from 0.699 g/cm^2 to 0.748 g/cm^2 and 0.807 g/cm^2 . In BP naïve patients the baseline T-score rated -2.66 ± 0.799 SD reaching -2.29 ± 0.799 SD and -2.15 ± 0.825 SD after 12 and 24 months, respectively. If expressed in BMD values, from average baseline values of 0.738 g/cm^2 baseline reached 0.750 g/cm^2 and 0.795 g/cm^2 during follow-up period of 12 and 24 months. Differences in BMD values, in both of the two different patient populations were significant at both time points: from baseline to 24 months ($p = 0.012$) and from 12 to 24 months of follow-up ($p = 0.027$).

None of the patients had fractures during 24 months of treatment, while AE were recorded in 3 patients (3.9%) during 12 to 24 months of follow-up. During the overall treatment (from baseline to 24 months), 7 patients (9.1%) reported AE. All reported AE involved gastrointestinal complaints (Graph 4).



Graph 4. AE reported by patients with low bone mineral density treated with ibandronate during 24 months of follow-up

At the end of follow-up, 72 patients (94.8%) maintained ibandronate treatment, while 5.19% discontinued it. No other reasons for discontinuation were reported, except for treatment costs.

DISCUSSION

Since the mid-eighties, management of osteoporosis has dramatically changed, from treatments that were either lacking anti-fracture efficacy (i.e. etidronate, calcitonin) or were linked to increased morbidity (i.e. estrogens). Nowadays, consistent evidence has demonstrated that BP significantly reduce the risk of new fractures in women with postmenopausal osteoporosis, including new ones, such as ibandronate [10]. Accordingly, in the ESTHER study, we aimed at testing the efficacy and safety of ibandronate once monthly in everyday practice in Serbia over 24 months of follow-up.

Ibandronate treatment was started in osteoporotic patients (79.7%) as it is in many other clinical trial settings, as well as in real life studies [14, 15], based on the assumption that osteoporosis patients will benefit most from this treatment. Some meta analyses that include more than 8700 patients, showed that 2 years of follow-up including good compliance (as annual cumulative dose – ACE of more than 10.8 mg of ibandronate) was associated with significant reductions in all clinical fractures compared to placebo with HR of 0.7, RRR 30%. Also some of osteopenic patients (20.2%) were enrolled even in the reproductive age (2.6%), but with significant fracture risk factors. The drug was mostly prescribed to educated patients (over 70% patients had secondary school and university degrees). Obviously, they were aware of both the risks associated with osteoporosis as a disease and the importance of treatment compliance. The reported level of physical activity was low before the study, but significantly increased during treatment (5.2% vs. 21.3%; $p = 0.033$) showing that patients who complied with treatment, complied also with the life style advice they received.

Risk factors for osteoporosis in addition to menopause were present in about 70% of patients, given as fragility fractures, family history of hip fractures, corticosteroid use, smoking and presence of diseases that affect bone density adversely (Table 2). Presence of more risk factors makes treatment more reasonable. Some of the studies of bone quality changes have revealed that ibandronate once monthly improves vertebral, peripheral and trabecular

strength and anterior-posterior bending stiffness compared to placebo, by 7.1%, 7.8%, 5.6% and 6.3%, respectively, along with femoral narrow neck cross-sectional area by -3.6% and outer diameter by -2.2%, which can lead to further gain in fracture risk reduction [16].

Large majority of the patients were diagnosed with DXA testing (81.8%, i.e. 96%), on both central skeletal sites, which is the golden standard in our routine medical practice. Unfortunately, some of 16.9% of patients already had a history of fragility fracture at the time of diagnosis.

Highly significant increase in BMD (measured with T-score change) occurred during 24 months of treatment despite the fact that 27.27% of patients in our treatment group had other clinically significant co-morbidities which could worsen the postmenopausal bone loss. This can be explained by the fact that most investigators were rheumatologists who recruited postmenopausal patients from their pool of rheumatology clinical practice. The findings of continuous gain of BMD are in accordance with previously reported results from randomized controlled trials and meta-analyses [11].

Results of our study showed that both BP naïve and BP experienced patients continued to gain BMD during 24 months of treatment with monthly ibandronate. The improvement was even better in the BP experienced subgroup, significantly better than in BP naïve patients, from baseline to 24 months and from 12 to 24 months time points. This finding cannot be explained by the “nonresponding” patient concept, or by any other reason for weaker effect in BP naïve patients. It was expected that patients receiving ibandronate for 24 months would further improve BMD, and this is exactly what we recorded. The BMD was statistically highly significantly improved between 12 and 24 months of follow-up ($p=0.002$), but when the analyzed patients were divided in two subgroups, BP experienced vs. BP naïve, both subgroups increased BMD, but the improvement was not significant in the BP naïve subgroup. The similar subgroups increased BMD significantly ($p<0.0001$), but the difference between the increase of the compared groups was not significant ($p>0.05$) during 12 months follow-up, as it was shown in the ESTHER study [14]. In our study, during 12 to 24 months of follow-up, BP experienced patients had a significantly greater increase than the BP naïve ones ($p=0.027$).

Low incidence of AE occurred in 3.9% of patients, mostly as mild gastrointestinal disturbances, during 12 and 24 months of follow-up. These AE are expected, as studies so far have illustrated that the incidence of AE with intermittent ibandronate is similar to placebo [11].

The possibility of intermittent use of BP is important both for improving suboptimal persistence and compliance, as well as for maintaining the integrity of upper gastrointestinal tract health [11].

We observed that adherence to treatment was excellent in 94% of patients, which is better than previously shown in clinical trials. It is also superior when we compare the compliance to monthly ibandronate treatment (improved up to 51%) to weekly or daily administration of oral BP (less than 30%) [15]. Discontinuation of treatment was due to cost of treatment in 5.1%, meaning that every effort of health care professionals should be made so that effective and well tolerated medication can be reimbursed. Since treatment compliance is a major determinant of the final outcome of drug management, for patients who are starting the ibandronate treatment this does not seem to be a problem.

CONCLUSION

Significant increase in BMD is achieved after 24 months of treatment with once-monthly oral ibandronate, with significant increase in BP experienced patients and with low BMD. Treatment was safe, without any early treatment discontinuation and without reports of any new fractures.

ACKNOWLEDGEMENT

We gratefully acknowledge the generous support of Roche d.o.o. from Belgrade for the study idea, CRF design, printing, collecting and finally analyzing the data, as well as for all technical support they provided, which was of the essential importance to this study. We thank all participating colleagues from all study sites all over Serbia, who have made an exceptional effort to conduct this trial precisely during their extensive everyday practice.

We extend our thanks to all members of ESTHER Study Group: Kovačev B, Dimić A, Branković S, Andjelković Z, Palić Obradović D, Erdeljan B, Vukašinović D, Buković S, Janković T, Kiš M, Bujanja D, Mladenović G, Prodanović N, Džambazoski M, Ristić N, Ranković O, Jovičević R, Lević Z, Ristanović V, Urošević Lj, Djurić M, Mijailović M, Filipov R, Živković S, Kević S, Petrović V, Vojnović Čulafić V, Grujić Z, Nestorović V, Jonić B, Toljić Šulubić D, Božović Jelić J, Mrvošević Marojević Lj, Drezgic M, Jovanović S.

REFERENCES

- Cummings SR, Melton LJ 3rd. Epidemiology and outcomes of osteoporosis fractures. *Lancet*. 2002; 359:1761-7.
- Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med*. 1997; 103:125-75.
- Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, et al. Vitamin D status and response to treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009; 20:239-44.
- Rabenda V, Vanoverloop J, Fabri V, Mertens R, Sumkay F, Vannecke C, et al. Low incidence of antiosteoporosis treatment after hip fracture. *J Bone Joint Surg Am*. 2008; 90:142-8.
- Cooper A, Drake J, Brankin E. Treatment persistence with once monthly ibandronate and patient support vs. once weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract*. 2006; 60(8):896-905.
- Eastell R. Management of bone health in postmenopausal women. *Horm Res*. 2005; 64(Suppl 2):76-80.
- Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008; 19:399-428.
- Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ*. 2002; 167(Suppl 10):S1-S34.
- Tosteson AN, Burge RT, Marshall DA, Lindsay R. Therapies for treatment of osteoporosis in US women: cost-effectiveness and budget impact considerations. *Am J Manag Care*. 2008; 14:605-15.
- Wolf A. An atlas of investigation and management. Oxford: Atlas Medical Publishing Ltd; 2008.
- Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004; 19:1241-9.
- McClung MR, Bolognese MA, Sedarati F, Recker RR, Miller PD, et al. Efficacy and safety of monthly oral ibandronate in the prevention of postmenopausal bone loss. *Bone*. 2009; 44:418-22.
- World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a World Health Organisation Study Group. WHO Technical Report Series 843. Geneva: World Health Organisation; 1994.
- Vujasinovic-Stupar N, Milić N, Petrović-Rackov L, Prodanović N, Mijailović-Ivković M, Grujić Z, et al. Efficacy and safety of once monthly ibandronate treatment in patients with reduced bone mineral density – ESTHER study. *Srp Arh Celok Lek*. 2010; 138(1-2):56-61.
- Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24:237-45.
- Lewiecki EM, Keaveny TM, Kopperdahl DL, Genant HK, Engelke K, Fuerst T, et al. Once monthly ibandronate improves biomechanical determinants of bone strength in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:171-80.

Ефикасност и сигурност лечења болесница са смањеном минералном густином кости једномесечном дозом ибандроната – студија *ESTHER*: клиничко праћење током 24 месеца

Катарина Симић Пашалић и *ESTHER* студијска група
Институт за реуматологију, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Остеопороза је један од главних здравствених и економских проблема у свету. Употребом нових лекова, као што је ибандронат, покушава се да унапреде лечење особа оболелих од остеопорозе и слаба приврженост бисфосфонатној терапији.

Циљ рада Циљ рада је био да се испитају ефикасност и сигурност ибандроната примењеног једном месечно код жена са смањеном минералном густином кости.

Методе рада Проспективна студија је изведена у 34 центра у Србији, а обухватила је 77 жена лечених током 24 месеца једномесечном дозом ибандроната. Ефикасност лечења је процењена променом вредности коштане масе које су добијене денситометријским мерењем на крају периода клиничког праћења у односу на базичне и вредности после 12 месеци лечења. Забележени су подношљивост, сигурност и нежељена дејства.

Резултати Испитане су жене у постменопаузи (96%) и са остеопорозом (79,7%), дијагностикованом мерењем гу-

стине кости лумбалног дела кичме (81%), од којих је 33,8% претходно лечено бисфосфонатима. Ниво физичке активности испитаница је био знатно повећан током лечења (5,2% према 21,3%; $p=0,003$). Након 12 месеци и 24 месеца лечења значајно се повећала минерална густина кости ($p=0,002$ и $p<0,001$). Код болесница које су претходно биле на бисфосфонатној терапији установљен је већи пораст у односу на болеснице које ову терапију нису примале у оба периода посматрања ($p=0,012$ и $p=0,027$). Током клиничког праћења од 12 до 24 месеца приврженост лечењу је била 96%, док су се нежељена дејства јавила код 3,9% у виду благих гастроинтестиналних сметњи.

Закључак Лечење једномесечном дозом ибандроната током 24 месеца болеснице су добро подносиле, а дошло је и до значајног повећања густине кости код ових жена.

Кључне речи: остеопороза; минерална густина кости; бисфосфонати; ибандронат

Results and Experiences After 2000 Performed Hysteroscopies

Vesna Kopitović¹, Dragan Budakov¹, Aleksandra Trninić Pjević¹, Sonja Pop-Trajković², Srdjan Djurdjević¹, Djordje Ilić¹, Artur Bjelica¹, Aleksandra Kapamadžija¹, Stevan Milatović¹

¹Clinic for Gynecology and Obstetrics, Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad, Serbia;

²Clinic for Gynecology and Obstetrics, Clinical Centre of Niš, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction Hysteroscopy is one of the oldest endoscopic procedures which uses the cervix for introducing a telescope to place a camera into the uterine cavity.

Objective The aim of the study was to present our experiences with this procedure during the long-term work starting from the time when hysteroscopic method of treatment was first introduced at this Clinic until today.

Methods This prospective study involved 2000 female patients referred to the Clinic for Gynecology and Obstetrics in Novi Sad from January 2005 till January 2011 for diagnostic and operative hysteroscopy. The following parameters were analyzed: the presence of minor and major pathology of the endometrium, type of anesthesia, technique of operative work, instruments and energy used during hysteroscopy and complications.

Results Seventy-eight percent of all procedures were done under intravenous anesthesia. The most common operative procedure was polypectomy and the most complicated one was myomectomy. By histopathological examination of hysteroscopic biopsy specimens four endometrial carcinomas were revealed. The combination of mechanical instrument and bipolar energy were used in most of the cases, while the percentage of complications was extremely low.

Conclusion Hysteroscopy is a safe, highly sensitive, precise diagnostic and operative endoscopic procedure. Our experiences and dilemmas open a field for discussion and offer salutations to everyday problems. The introduction of this procedure into out-patients conditions has contributed to the efficiency of the treatment of vaginal pathological processes, thus enabling that the method has become available to all gynecologists. This fact requires further study and new results.

Keywords: hysteroscopy; diagnostic-operative procedure; myomectomy

INTRODUCTION

Hysteroscopy is one of the oldest methods of endoscopic surgical technique, which is one of the least invasive surgical procedures due to the fact that a natural cavity in a woman's body is used. It allows diagnostics and surgical treatment of all pathological states in the uterine cavity [1]. A moment in 1869 when Pantaleoni first demonstrated his hysteroscopic examination of a post-menopausal woman with irregular bleeding and visually detected an endometrial polyp was a cornerstone of the new era of diagnostics of the condition and pathology of the uterine cavity [2].

Over one hundred years was needed for the first operative hysteroscopy to be introduced and connected to the name of Hamou in 1981. Ever since then, the gynecological practice has been introducing the first hysteroscope of the third generation with the new system of lenses and using liquids to expand the uterine cavity [3]. Today, hysteroscopes of 7 and 9 mm in diameter are used routinely in operative hysteroscopy with a compulsory cervical channel dilatation and in general anesthesia. The new generation of hysteroscopes based on the Hopkins' rod lens system with a teles-

cope of 2.0 and 2.9 mm in diameter enabled the introduction of working hysteroscopes of 4 and 5 mm in diameter [4]. Due to these small diameters of instruments, it has been possible to avoid cervical dilatation and anesthesia altogether and to commence the era of a new, simple and painless procedure available to all gynecologists. Since it can be used under out-patient conditions, it has been termed "office hysteroscopy" [5].

OBJECTIVE

The aim of this paper was to present our experiences and dilemmas during a long-term work starting from the introduction of hysteroscopy as a mode of treatment until today. This review opens a whole field of controversies which, on one hand may cause possible misconceptions as a consequence of still insufficiently informed gynecologists about novelties in this field and on the other hand, it also opens new gates for gynecologists who are willing to go an extra mile to present novelties and all of their positive and negative features and who aim to create precise protocols and thus make a safe environment both for doctors and patients.

Correspondence to:

Vesna KOPITOVIĆ
Clinic for Gynecology and
Obstetrics
Clinical Centre of Vojvodina
Majevička 1, 21000 Novi Sad
Serbia
vesna.kopitovic@yahoo.com

METHODS

A prospective study was conducted during a six-year period (from January 2005 till January 2011) at the Clinic for Gynecology and Obstetrics of the Clinical Centre of Vojvodina, and it included 2000 diagnostic and operative hysteroscopies. The intervention was performed in a general short intravenous anesthesia (GIV), general endotracheal anesthesia (GET), analgosedation or without any anesthesia. Each intervention was preceded by an anamnestic, gynecological and ultrasound examination and, in addition, a vaginal smear examination. All patients were treated with contraceptive tablets one month before the intervention, which enabled performance of many procedures. All hysteroscopies were done in a day and required a 2- to 3-hour stay, after which they were discharged from the Clinic.

For a diagnostic hysteroscopy and solving minor cavum pathologies we used a hysteroscope with a minimum diameter of the 4 or 5 mm operative hysteroscope with a 3.0 and 2.9 mm telescope (Karl Storz – Bettocchi hysteroscope), so that there was no need for the dilatation of the cervical channel. Various semi-rigid instruments of up to 34 cm were inserted into the working channel of the hysteroscope – 5 french (Fr) and bipolar electrodes of 5 Fr for various uses. The physiological solution was the only medium for dilatation. To deal with major cavum pathology we used a traditional resectoscope (Karl Storz Co.), with the prior dilatation of the internal os. Depending on the requirements of surgery two types of resectoscopes were used. A monopolar resectoscope was used with a compulsory non-electrolytic medium (5% glucose solution). A bipolar resectoscope was used with an electrolytic medium (physiological solution). To dilate the intrauterine space we used an endomat with the pressure of 100-150 mm/Hg, and a continued flow of the medium of 120-200 ml per minute with 0.2 bars suction.

The following parameters were followed: the existence of major and minor cavum pathologies, type of surgery procedures, instruments used and energy, as well as complications during the intervention.

RESULTS

2000 hysteroscopic procedures were performed with or without the use of various forms of anesthesia (Table 1).

Depending on the results, various hysteroscopic procedures were applied (Table 2).

The most common procedure was hysteroscopic polypectomy. The most frequent mode of polypectomy was a combination of a bipolar electrode and a mechanic instrument used in 614 (85.3%) patients, then a bipolar resectoscope in 96 (13.33%) and monopolar resectoscope in 10 (1.38%) patients.

Surgical resection of the septum was most often performed by a combination of bipolar electricity and a mechanical instrument, i.e. in 154 (59%) patients, then by bipolar electricity only in 75 (28.8%) patients, and finally, the least used was monopolar resectoscope in 31 (11.9%) patients.

Myomectomy of submucous myoma was the most complex hysteroscopic intervention. Sixty-one patients (48.8%) had type 0 myoma (myoma completely in the cavum), 42 (33.6%) had type 1 myoma (more than 50% of myoma in the cavum) and 22 (17.6%) had myoma type 2 (less than 50% of myoma in the cavum). Myoectomy was performed in 60 patients in one act, 65 had to go through the procedure twice. Bipolar electricity was used in 176 (92.63%), while the monopolar electricity was used during 14 (7.37%) procedures.

Endometrial biopsy was for the most part performed in situations where there were normal hysteroscopic findings or in case of subtle cavum pathology – minor lesions. These lesions were detected in 244 patients (12.2% of all patients), where other diagnostic procedures like ultrasound showed normal findings, which is a one of their primary characteristic (hysteroscopy specific lesions). Their detailed structure is shown in Table 3. Micropolyposis and a strawberry like endometrium (expressive red patches) which are associated with chronic endometritis were treated with antibiotics. All of 147 patients with these diagnoses underwent the 'second-look' hysteroscopy with a complete restitution of uterine cavum minor lesions.

Four cases of endometrial carcinoma were discovered by histopathological examination of aimed biopsy samples. In all these cases hysteroscopy was done after insufficiently performed curettage of patients with irregular uterine hemorrhage.

In case of five patients (0.25%) complications occurred in the form of uterine perforation. In all cases the treatment was conservative.

Table 1. Overview of different types of anesthesia during hysteroscopy

The type of anesthesia	Number (%)
Intravenous anesthesia	1564 (78.2)
General anesthesia	293 (14.6)
Analgosedation	83 (4.1)
Without anesthesia	60 (3.0)

Table 2. Overview of hysteroscopic procedures

Hysteroscopic procedures	Number (%)
Polypectomy	720 (36.0)
Biopsy of endometrium	344 (17.2)
Diagnostic hysteroscopy	304 (15.2)
Septum resection	260 (13.0)
Myomectomy	190 (9.5)
Resection of uterine synechiae	100 (5.0)
Intrauterine device extraction	48 (2.4)
Endometrial ablation	22 (1.1)
Extraction of residual placental tissue	12 (0.6)
Total number	2000 (100.0)

Table 3. Minor intrauterine pathology

Pathology	Number (%)
Endometrial micropolyposis	83 (34.0)
Strawberry like endometrium	64 (26.2)
Vertical fibrous strips	55 (22.5)
Local endometrial thickening	23 (9.4)
Sites of endometriosis	19 (7.7)
Total number	244 (100.0)

DISCUSSION

Our research represents the first major analytical study in Serbia performed on 2000 hysteroscopic procedures. The results of the research showed that the technique of work of the office hysteroscopy and instruments of small diameters of 4 or 5 mm are used today as a good operative technique, but still mostly under the conditions of short intravenous anesthesia or analgesia.

We as doctors, as well as patients cannot easily forget full anesthesia and the conditions of the operational theatre, and all of these enabling us 'easy work' which we are all so used to. This is something that needs to be changed and surgical hysteroscopy in outpatient conditions should be introduced. In most institutions in Serbia, including our Clinic, which seriously takes surgical hysteroscopy, outpatient or office hysteroscopy has not yet been fully accepted in everyday practice, which is different from what is reported in the literature where advantages are given to outpatient hysteroscopy [6]. The development of contemporary technology and the introduction of outpatient hysteroscopy helped us have a method that is an alternative to the traditional dilatation and curettage. In most European countries it has almost completely replaced curettage in diagnostics and therapy of abnormal uterine bleeding [7]. The verified 4 carcinoma of the uterine corpus are sufficient reasons for the outpatient hysteroscopy to replace curettage.

A large number of patients treated by our team, during different hysteroscopic procedures in anesthesia, created conditions to move these methods to outpatient facilities and make it available to most gynecologists who will have to undergo proper education and to procure quality equipment.

The vaginal approach to the cervical channel is the new technique, which does not require a specula, tenaculum, and biopsy forceps, provides a direct view on the monitor of the passage through the vagina, then through the cervix channel to the cavum without dilating the cervical channel [8]. This technique allows a bloodless approach and easier surgical procedure in a clean field which is pointed out in the literature as the basic postulate of outpatient hysteroscopy [9]. We applied a somewhat modified technique in our work, the modification being that we grasp the cervix with forceps which facilitates placing the uterus into a suitable position making insertion and operative work much easier. Since there is no dilatation of the cervical channel, chances to perforate the uterus are reduced to the minimum.

Utilizing monopolar or bipolar electricity depends exclusively on the evaluation, capacity and experience of the surgeon. Both systems allow good surgical solution using different dilatation media. We have opted for the bipolar system of energy because it is a much safer procedure, it is safer to the patients and it provides a possibility to increase the dilatation medium without being followed by complications (hyposmolarity, hyponatremia, cerebral edema, lung edema and other), as also reported in the literature [10]. So far, in our work we did not have any complications in regard to the electricity and medium of dilatation.

The novelty applied in the preparation of patients for hysteroscopy is based on the simplified process of hysteroscopy. There is no longer the need to apply therapy that involves months of contraception, but only a month for administering therapy. Based on data from the literature by Bettocchia et al., our Clinic has discontinued the practice of taking smears to detect different organisms (chlamydia, mycoplasma), cervical smears for detecting bacteria and other [11]. Instead, we only agreed that it is necessary to check the vaginal smear and the basic laboratory blood tests. Based on the results of over 2000 performed hysteroscopies and the fact that we have never had infections after interventions, this is a sufficient reason for usage of a simple preparation of patients and abolishment of unnecessary analyses.

The field of indications for the operative hysteroscopy encompasses all of the pathological conditions within the cavum. Also, the domain of hysteroscopy includes endometrial ablation with abnormal uterine hemorrhage, which is today one of possible methods other than various types of thermal balloons (Thermoalchoice or Cavatherm) in order to minimize bleeding or stop it completely. This procedure requires impressive surgical skilful performance and experience, identically to myomectomy. In many of our cases, myomectomy was done in two steps, considering the complexity of the hysteroscopic procedure during myomectomy, chances of bleeding, accumulation of tissue from the resected myoma and picture blurring, possible need for more dilatation medium when the hysteroscopic intervention was stopped if the amount exceeded 1500 ml in monopolar electricity and 2000 ml in bipolar electricity. This especially concerned myoma type 1 and 2, so the total number of myectomies was 190, but in 65 myomas we had to repeat the hysteroscopic intervention and remove the myoma in toto in the second step. Myomectomy is also one of more complex procedures the technique of which depends on the type of submucous myoma (types 0, 1 or 2). Today, the two-step and two-term techniques are more common, which is reported in the literature [12]. The resection of the intracavitary part is not a problem, but when performing resection of the intramural part one should pay particular attention to the curve and color of the myoma – myoma shift [13].

The complications rate of 0.25% corresponds to the results in other studies [14]. This is much lower than the percentage of uterine perforation during the traditional curettage, which can be explained by the introduction of hysteroscope into the cavum under the direct visual control [15].

CONCLUSION

Hysteroscopy is a safe and accurate diagnostic and operative endoscopic method which is performed as a one-day procedure. Our first experiences with these procedures present an important fact because they are the foundation for further evaluation of work in this field and for raising new dilemmas. In this way we hope to open the field of

discussion on this topic in the scientific community which could provide solutions for possible daily problems.

Designing a protocol of operative work in each institution should be helpful for numerous gynecologists who plan to perform these procedures since this is the way the safety of our patients is increased, and the risk of complications is reduced to minimum. This should include, not only the field of indications for different procedures, but also equipment, general setting and education concerning different hysteroscopic procedures, as well as ways to ma-

nage complications. Our first experiences show that the rate of complications has been very low which, in combination with milder forms of intravenous anesthesia, makes hysteroscopy one of the safest procedures in medicine.

The introduction of this method in the outpatient facilities, observing the precisely defined indications and surgical solutions would contribute to the improved efficacy of treating pathological processes of the cavum and would allow for this method to become available to all gynecologists. This fact calls for further research and new results.

REFERENCES

1. ESHRE Capri Workshop Group, Collins J, Crosignani PG. Endometrial bleeding. *Hum Reprod Update*. 2007; 13(5):421-31.
2. Baggish MS, Guedj H, Valle RF. General aspects of operative hysteroscopy. In: Baggish MS, Guedj H, Valle RF, editors. *Hysteroscopy: Visual Perspectives of Uterine Anatomy, Physiology and Pathology*. 3rd ed. London: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.330-59.
3. Advincula A, Falcone T. Minimally invasive gynecologic surgery. In: Nezhat C, editor. *Nezhat's Operative Gynecologic Laparoscopy and Hysteroscopy*. New York: Cambridge University Press; 2008. p.567-77.
4. Bradley H, Nezhat F. Hysteroscopy. In: Nezhat C, editor. *Nezhat's Operative Gynecologic Laparoscopy and Hysteroscopy*. New York: Cambridge University Press; 2008. p.577-9.
5. Bettocchi S, Ceci O, Nappi L, Pontaceli G, Pinto L. Office hysteroscopy. In: Donnez J, editor. *Atlas of Operative Laparoscopy and Hysteroscopy*. London: Informa Healthcare; 2007. p.471-82.
6. Kopitović V. Histeroskopiја u ambulantnim uslovima. *Acta medica Semendrica*. 2005; 21-21(Suppl 1):35-8.
7. Revel A, Shushan A. Investigation of the infertile couple: hysteroscopy with endometrial biopsy is the gold standard investigation for abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod*. 2002; 17:947-9.
8. Bettocchi S, Selvaggi L. A vaginoscopic approach to reduce the pain of office hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1997; 4(2):255-8.
9. Kopitović V. Primena histeroskopije u ginekološkoj onkologiji. In: Đurđević S, Kesić V, editors. *Ginekološka onkologija*. Novi Sad: UGOS i Medicinski fakultet Novi Sad; 2009. p.332-4.
10. Jadoul P, Donnez J. Complications of hysteroscopic surgery in gynecology. In: Donnez J, editor. *Atlas of Operative Laparoscopy and Hysteroscopy*. London: Informa Healthcare; 2007. p.553-70.
11. Bettocchi S, Ceci O, Nappi L, Venere R, Masciopinto V, Pansini V, et al. Operative office hysteroscopy without anesthesia: analysis of 4863 cases performed with mechanical instruments. *J Am Gynecol Laparosc*. 2004; 11:59-61.
12. Spiezio A, Sardo S, Mazzoni I, Bramante S, Bettocchi S, Bifulco A, et al. Hysteroscopic myomectomy: a comprehensive review of surgical techniques. *Hum Reprod*. 2007; 1-19.
13. Kopitović V. Savremeni stavovi u operativnoj histeroskopiji. 52. Ginekološko-akušerska nedelja SLD, 5-6 jun, 2008, Beograd. Beograd: Srpsko lekarsko društvo; p.39-44.
14. Singhi A. Comparison of complications rates in endoscopic surgery performed by a clinical assistant vs. an experienced endoscopic surgeon. *J Gynecol Endosc Surg*. 2009; 1(1):40-6.
15. Baggish M. Anatomy of the uterus. In: Baggish MS, Guedj H, Valle RF, editors. *Hysteroscopy: Visual Perspectives of Uterine Anatomy, Physiology and Pathology*. 3rd ed. London: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.15-30.

Резултати и искуства након две хиљаде хистероскопија

Весна Копитовић¹, Драган Будаков¹, Александра Тринић Пјевић¹, Соња Поп-Трајковић², Срђан Ђурђевић¹, Ђорђе Илић¹, Артур Бјелица¹, Александра Капамација¹, Стеван Милатовић¹

¹Клиника за гинекологију и акушерство, Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија;

²Клиника за гинекологију и акушерство, Клинички центар, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Хистероскопија је једна од најстаријих метода ендоскопске хируршке технике која, због коришћења природног физиолошког отвора у телу жене, припада групи минимално инвазивних хируршких поступака.

Циљ рада Циљ рада је био да се прикажу наша искуства током вишегодишњег рада, од почетка примене хистероскопске методе лечења до данас.

Методе рада Проспективна студија је урађена од јануара 2005. до јануара 2011. године на Клиници за гинекологију и акушерство Клиничког центра Војводине, а обухватила је две хиљаде дијагностичких и хируршких хистероскопија. Посматрани су следећи параметри: постојање мајор и минор патологије матичне шупљине, тип анестезије, техника хируршког рада, коришћени инструменти и енергија, као и компликације саме интервенције.

Резултати У краткотрајној интравенској анестезији изведено је 78% захвата. Најчешћи хируршки захват била је по-

липектомија, а најкомпликованији миомектомија. Хистопатолошким прегледом циљних хистероскопских биоптата откривена су четири карцинома тела матичне. Најчешћи начин рада био је комбинација биполарне енергије и механичког инструмента, а проценат компликација интервенције био је изузетно мали.

Закључак Хистероскопија је једнодневни, сигуран и ефикасан дијагностички и хируршки ендоскопски поступак. Наша искуства и дилеме отварају поље дискусије и пружају решење проблема у свакодневном раду. Увођење ове методе у амбулантне услове допринело би побољшању ефикасности лечења патолошких процеса матичне шупљине и омогућило да ова метода постане приступачна свим гинекологима. Ипак, потребна су даља истраживања и нови резултати.

Кључне речи: хистероскопија; дијагностичко-хируршка процедура; миомектомија

Лечење отворених сегментних прелома потколенице методом спољашње скелетне фиксације

Иван Голубовић¹, Зоран Вукашиновић^{2,3}, Предраг Стојиљковић¹, Зоран Голубовић^{1,4}, Соња Стаменић¹, Стево Најман⁴

¹Ортопедско-трауматолошка клиника, Клинички центар, Ниш, Србија;

²Институт за ортопедско-хируршке болести „Бањица“, Београд, Србија;

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

⁴Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Отворени сегментни преломи су ретки и веома тешки преломи потколенице.

Циљ рада Циљ рада је био да се прикажу резултати лечења отворених сегментних прелома потколенице примарном обрадом ране, одложеним затварањем ране отвореног прелома и спољашњом скелетном фиксацијом.

Методе рада Анализирани су резултати лечења 21 особе с отвореним сегментним преломом потколенице која је оперисана у Клиници за ортопедију и трауматологију Клиничког центра у Нишу од 1. јануара 1995. до 31. јула 2010. године. Испитаници су у просеку имали 53 године (најмлађи је имао 27, а најстарији 80 година). Код три болесника (14,3%) утврђен је отворени сегментни прелом I степена, код шест болесника (28,6%) прелом II степена, код осам (38,1%) IIIA степена, а код четири испитаника (19,0%) прелом IIIB степена. Сви испитаници лечени су примарном обрадом ране отвореног прелома и спољашњом скелетном фиксацијом једностраним спољашњим фиксатором по Митковићу, фирме *Trafix*.

Резултати Код 16 повређених особа (76,2%) прелом је зарастао без тешких компликација (псеудоартроза, хроничног остеитиса и ангуларних деформитета преко 10 степени). Код пет болесника (23,8%) забележене су теже компликације током лечења (септична псеудоартроза код два болесника, асептична псеудоартроза код једног и ангуларни деформитет с валгусом већим од 10 степени и скраћењем екстремитета већим од 2 cm код два болесника), те је било потребно додатно хируршко лечење.

Закључак Примарна обрада ране отвореног сегментног прелома, остављање ране отвореном, антибиотска терапија и спољашња скелетна фиксација смањују ризик од хроничног остеитиса и омогућавају добру стабилност сегментног прелома потколенице.

Кључне речи: отворени сегментни преломи потколенице; спољашња скелетна фиксација; спољашњи фиксатор по Митковићу

УВОД

Отворени сегментни преломи су ретки и веома тешки преломи потколенице. Учесталост сегментних прелома потколенице је 1–6%, а код више од 60% повређених у питању су отворени преломи [1]. Они настају као последица директног дејства јаке силе, најчешће у саобраћајним несрећама. Врло често су праћени другим повредама локомоторног система и настају у склопу политрауме [2].

Код отворених сегментних прелома потколенице, поред прекида континуитета коштаног ткива дијафизе тибије на два или више нивоа, постоји и комуникација жаришта прелома са спољашњом средином. Због тога се отворени сегментни преломи сматрају примарно контаминираним [3]. Између два жаришта прелома на тибији постоји средњи фрагмент, чији је обим очуван. Коминуција може постојати и у једном и у другом жаришту прелома [4].

Лечење отворених сегментних прелома потколенице праћено је великим тешкоћама због величине повреде и проблема око стабилизације средњег фрагмента. Данас се у лечењу особа с овим тешким преломима примењују различите методе унутрашње (фиксација плочом или интрамедуларна фиксација) и спољашње скелетне фиксације (једностране, обостране или циркуларне спољашње скелетне фиксаторе), како би се остварила што боља стабилност прелома на свим нивоима [5, 6, 7]. Приликом примене методе спољашње скелетне фиксације у санирању ових прелома добра стабилност на свим нивоима добија се уз веома мало додатно оштећење мекоткивног омотача потколенице. Клинови спољашњег скелетног фиксатора постављају се ван жаришта прелома, тако да се не оштећује ни интрамедуларна, ни периостална васкуларизација кости у зони прелома, што је веома важно за зарастање ране [8].

Correspondence to:

Ivan GOLUBOVIĆ
Gutenbergova 37, 18000 Niš
Srbija
golubovicz@bankerinter.net

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се прикажу резултати лечења отворених сегментних прелома потколенице спољашњом скелетном фиксацијом једностраним спољашњим фиксатором по Митковићу.

МЕТОДЕ РАДА

Од 1. јануара 1995. до 31. јула 2010. године у Клиници за ортопедију и трауматологију Клиничког центра у Нишу лечене су 22 особе с отвореним сегментним преломом потколенице. Анализом је обухваћена 21 особа, јер је један болесник с отвореним сегментним преломом *III*C степена након примарне обраде ране, спољашње скелетне фиксације и реконструкције артерије *tibialis posterior* наставио лечење у иностранству.

Испитивану групу чинило је 15 мушкараца (71,4%) и шест жена (28,6%) просечне старости од 53 године. Најмлађи испитаник имао је 27, а најстарији 80 година. Највећи број испитаника био је у петој (6; 28,6%), трећој (4; 19,0%) и четвртој (4; 19,0%) деценији живота.

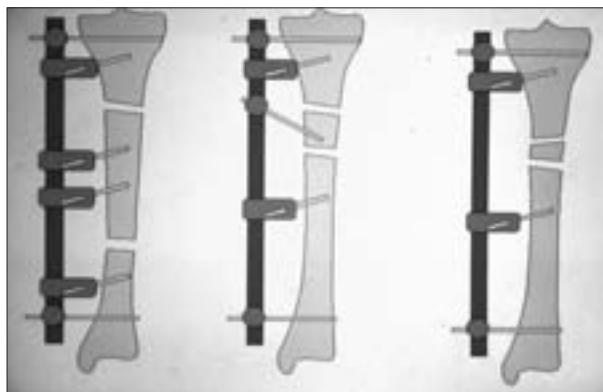
Тринаест испитаника (61,9%) задобило је отворени сегментни прелом потколенице у саобраћајној несрећи, петоро (23,8%) услед пада с висине, двоје (9,5%) се ударило дрветом у предео потколенице, док је један испитаник (4,8%) прелом задобио током вршења послова на њиви.

У погледу врсте повреде, код 10 повређених особа (47,6%) реч је била о изолованој повреди потколеничног сегмента, код осам (38,1%) о вишеструкој повреди локомоторног система, а код три болесника (14,3%) о политрауми.

Степен отворених сегментних прелома потколенице утврђен је према класификацији Густила (*Gustilo*) и сарадника [9]. Код три болесника (14,3%) забележен је отворени сегментни прелом *I* степена, код шест болесника (28,6%) прелом *II* степена, код осам (38,1%) *IIIA* степена, а код четири испитаника (19,0%) *IIIB* степена. Код свих повређених особа дијагностикован је отворени прелом у једном жаришту. Сви болесници су оперисани у прва 24 часа од тренутка повређивања. Сви су лечени примарном хируршком обрадом ране отвореног прелома и спољашњом скелетном фиксацијом једностраним спољашњим фиксатором по Митковићу, фирме *Trafix*.

Након постављања клинова у дистални и проксимални фрагмент, један или два клина постављају се у средњи фрагмент, у зависности од његове дужине. Уколико је средњи фрагмент мали, он се може само репонирати без фиксације клином (Слика 1). Након тога поставља се рам фиксатора. Велика мобилност склопа клема и носача чини постављање фиксатора врло једноставним и брзим. Након репозиције прелома закључавају се сви зглобови спољашњег скелетног фиксатора.

Код једног болесника је, поред примарне обраде ране и спољашње скелетне фиксације, урађена и фасциотомија, која је затворена секундарним шавом након седам дана.



Слика 1. Спољашња скелетна фиксација сегментних прелома потколенице

Figure 1. External fixation of segmental fractures of tibia

Рану отвореног прелома најпре смо остављали отвореном, а затварана је када смо били сигурни да нема знакова инфекције примарно одложеним или секундарним шавом или неком од метода пластичне хирургије (фасциокутани режањ, микроваскуларни трансплантат итд.), у зависности од обима оштећења мекога ткива (Слика 2).

Сви болесници су по пријему примали парентералну антибиотску терапију (цефтриаксон, амикацин, а по потреби и метрокилдазон) од три до пет дана и антитетанусну заштиту према протоколу.

Анализирали су зарастање прелома, постоперационе компликације и секундарни хируршки захвати ради решавања тежих компликација.

РЕЗУЛТАТИ

Код 16 болесника (76,2%) прелом је зарастао без тешких компликација. Код пет повређених особа (23,8%) јавиле су се теже компликације током лечења (септична псеудоартроза код два испитаника, асептична псеудоартроза код једног и ангуларни деформитет с валгусом већим од 10 степени и скраћењем екстремитета већим од 2 *cm* код два испитаника), те је било потребно додатно хируршко лечење. Код једне испитанице с ангуларним деформитетом и скраћењем екстремитета урађена је хируршка корекција валгуса компресивно-дистракционим апаратом по Митковићу за корекцију осовинских деформитета, али је заостало скраћење ноге од око центиметар и по. Други испитаник, с валгусом већим од 10 степени, није желео да иде на операцију, тако да је валгусни деформитет остао, као и скраћење ноге. Асептична псеудоартроза у средњем делу тибије решена је ресекцијом фибуле и постављањем компресивно-дистракционог спољашњег скелетног фиксатора по Митковићу. Компресијом на месту прелома постигнуто је зарастање ране. Код једног болесника са септичном псеудоартрозом жариште је обрађено и постављен је компресивно-дистракциони спољашњи фиксатор по Митковићу. Како рана није зарасла, постављен је Илизаровљев апарат, након чега је дошло до зарастања прелома. Код другог болесника

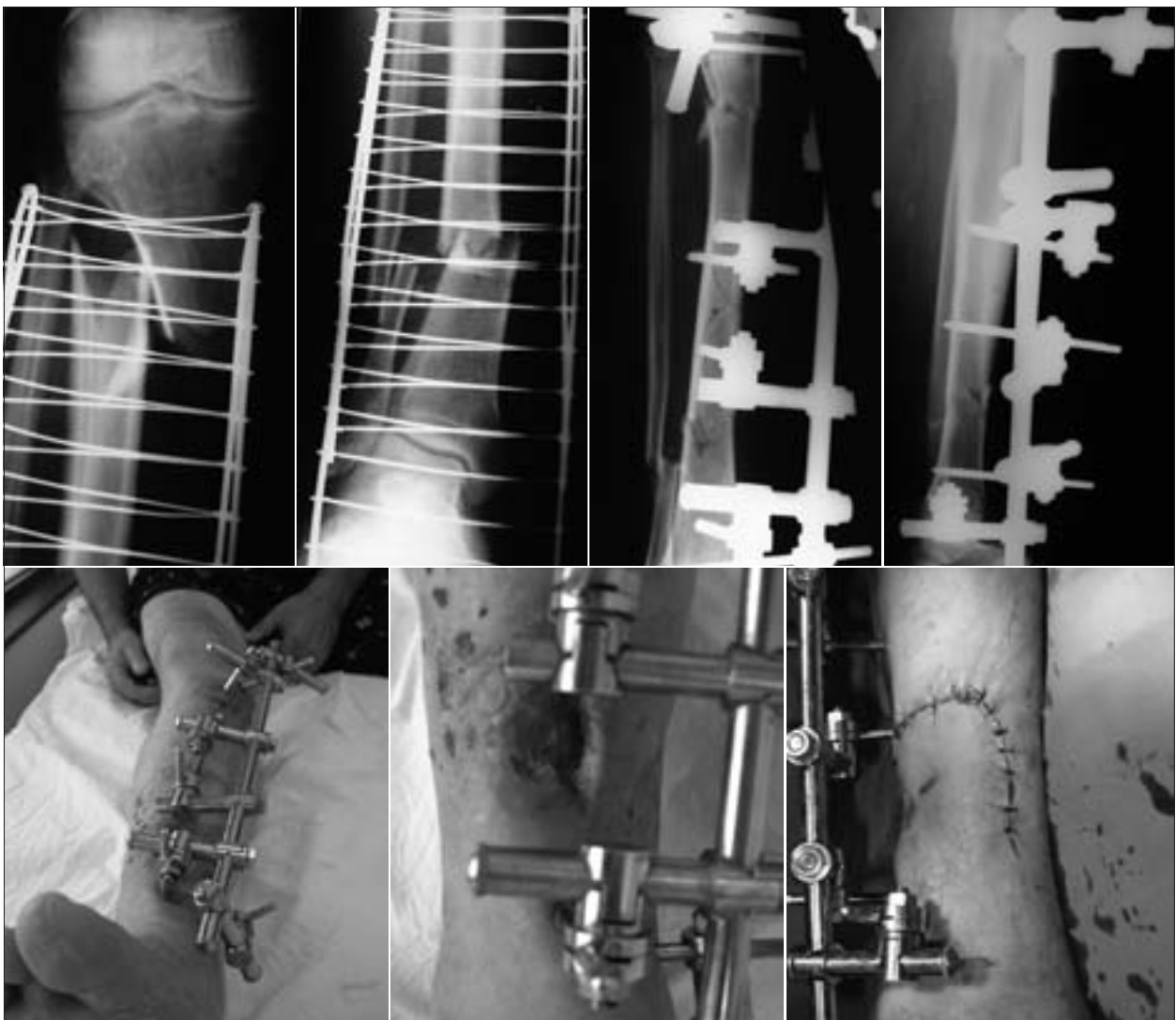
са септичном псеудоартрозом, који је дуго година боловао од дијабетеса, у средњем делу тибије је након скидања спољашњег скелетног фиксатора уочено жариште, које је обрађено, а затим је постављен компресивно-дистракциони апарат по Митковићу. Прелом није зарастао, већ се током лечења развила сепса, па је потколеница ампутирана (Слика 3). Смртни исход наступио је десет дана после ампутације.

Код испитаника код којих је постигнуто зарастање прелома применом једностраног спољашњег фиксатора уочени су још неки проблеми. Код једног болесника је након спољашње скелетне фиксације дошло до дислокације у дисталном жаришту прелома, јер клинови спољашњег скелетног фиксатора нису били на одговарајући начин фиксирани, тј. стегнути у клеми. Амбулантно је уз парентералну примену анагетика извршена и корекција дислокације, а лечење се завршило зарастањем прелома у оба жаришта без додатних компликација (Слика 4). Код две повређене особе установљено је успорено зарастање у једном жаришту прелома. Код оба испитаника је након скидања

спољашњег скелетног фиксатора лечење успешно завршено функционалним гипсом по Сармијенту (*Sarmiento*). Код четири испитаника утврђена је инфекција око клинова спољашњег скелетног фиксатора. Код два испитаника фиксатор је скинут и лечење је настављено функционалним гипсом по Сармијенту, док се код друга два болесника услед примене антибиотске терапије и редовног превејања инфекција око клинова повукла. Код два испитаника забележена је инфекција меког ткива на месту ране отвореног прелома, која је санирана антибиотском терапијом према антибиограму.

ДИСКУСИЈА

Савремено лечење особа с отвореним сегментним преломом потколенице је хируршко, а избор методе треба да обезбеди одговарајућу стабилност прелома на свим нивоима, као и да што мање оштети преостале биолошке резерве [10, 11].



Слика 2. Отворени сегментни прелом потколенице збринут једностраним спољашњим фиксатором. Рана отвореног прелома због великог оштећења у нивоу дисталног жаришта прелома затворена је фасциокутанним режњем.

Figure 2. Segmental open fracture of tibia treated by external fixation. Soft tissue defect was covered with a fasciocutaneous flap due to extensive damage at the level of distal fracture.

Примарна хируршка обрада ране отвореног прелома је важан фактор у превенцији остеоитиса, гасне гангрене и тетануса [12]. Рана интравенска антибиотска терапија код отворених прелома потколенице праћена је смањењем инфекцијских компликација и треба је започети одмах по пријему повређене особе у болницу [13]. Антибиотска терапија се наставља 48–76 сати код отворених прелома I и II степена, док се код отворених прелома III степена може продужити до 120 сати након отвореног прелома и примарне хируршке обраде ране [14]. Рана отвореног прелома се у почетку не затвара, већ се то чини када смо потпуно сигурни да нема знакова инфекције. Рана се затвара примарно одложеним или секундарним шавом или неком од метода пластичне хирургије, у зависности од обима оштећења меког ткива (фасциокутани режањ, микроваскуларни трансплантат итд.). Савремени ставови ортопедске хирургије су што раније затварање ране [15]. Кодл (Caudle) и Стерн (Stern) [16] истичу да реконструкција меких ткива у првих седам дана од тренутка повређивања ради покривања експониране кости код отворених прелома III степена значајно

смањује ризик од инфекције, незарастања прелома и могуће ампутације.

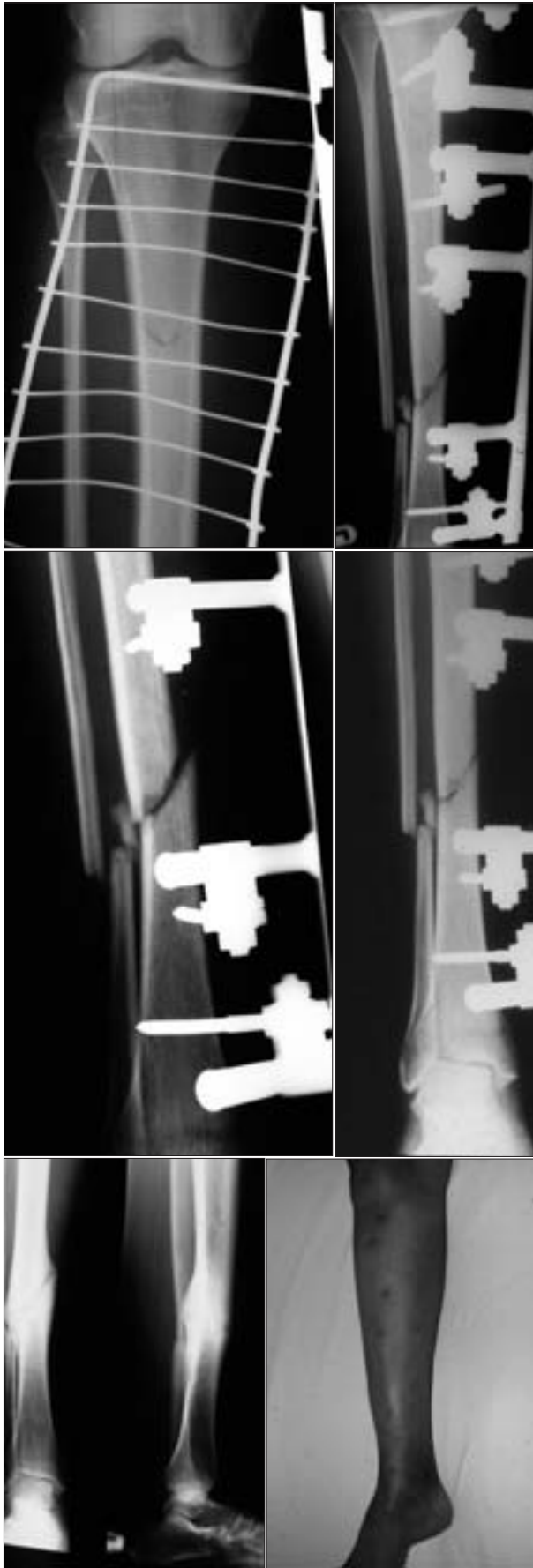
Рендер (Reynders) [17] у својој проспективној клиничкој студији на 23 болесника с отвореним сегментним преломом потколенице (четири типа IIIA, шеснаест типа IIIB и три типа IIIC) препоручује остеосинтезу дугом LISS (енгл. *Less Invasive Stabilisation System*) плочом као коначну методу по санацији мекоткивног омотача, након почетне спољашње скелетне фиксације. Зарастање са dobrим резултатима постигнуто је код 20 болесника, а просечно време зарастања било је за проксимални прелом 16 недеља (10–24), а за дистални 22 недеље (16–44).

Интрамедуларним клином постижу се добра стабилност и добри резултати, али код сегментних прелома код којих преломне линије на дијафизи тибије нису много проксимално или много дистално [6, 7]. Јовановић и сарадници [18] су приликом збрињавања 14 сегментних прелома дијафизе тибије методом унутрашње фиксације (осам збринуто плочом, шест интрамедуларним клином) забележили две инфекције и четири псеудоартрозе, и то увек у дисталном



Слика 3. Због тешке интоксикације током лечења септичне псеудоартрозе потколенице, урађена је ампутација екстремитета.

Figure 3. Amputation of the right lower leg after open segmental fracture of the tibia treated by external fixation and development of septic pseudoarthrosis.



Слика 4. Стање потколенице након зарастања отвореног сегментног прелома и уклањања спољашњег скелетног фиксатора
Figure 4. The state of the lower leg after open segmental fracture of the tibia treated by external fixation

жаришту прелома. У анализираној серији било је девет отворених и пет затворених прелома. Након операције аутори су примењивали додатну имобилизацију натколеним гипсаном чизмом.

Мелис (*Melis*) и сарадници [7] објавили су резултате лечења 38 сегментних прелома потколенице применом интрамедуларног клина (16 отворених и 22 затворена). У анализираној групи отворених прелома код по једног болесника утврђени су инфекција, незарастање и успорено зарастање ране. Незарастање и успорено зарастање уочени су у дисталном жаришту прелома.

Спољашња скелетна фиксација се такође успешно примењује у решавању отворених сегментних прелома потколенице. Многе анализе истичу успех ове методе, али и велики проценат продуженог зарастања и развој псеудоартроза. Јотакис (*Giotakis*) и сарадници [3] објавили су резултате лечења 20 особа са сегментним преломом потколенице које су лечене циркуларним спољашњим фиксатором. У анализираној групи било је 13 затворених сегментних прелома и седам отворених. Просечно време зарастања ране било је 21,7 недеља (12–31). Компликације су забележене код четири испитаника (15%), а реч је била о незарастања у једном жаришту код два болесника, дубокој коштаном инфекцији око игле фиксатора и већег осовинског деформитета са скраћењем екстремитета код по једног болесника.

Озтуркмен (*Oztürkmen*) и сарадници [19] на серији од 24 болесника са сегментним преломом потколенице лечених Илизаровљевом методом истичу погодности ове методе, нарочито када постоји кратки дистални фрагмент; развој компликација се може спречити, а смањује се и потреба за секундарном операцијом чак и када наступи инфекција. Зарастање прелома је постигнуто код свих испитаника и није било ниједне рефрактуре након скидања рама фиксатора. Инфекција око клинова код 13 болесника успешно је санирана. Просечно време зарастања прелома у проксималном жаришту било је 36,4 недеље (10–78), а у дисталном 39,8 недеља (12–80).

Учесталост неопходности секундарне хируршке интервенције у лечењу отворених сегментних прелома потколенице у савременој литератури је од 9,8% до 48% [5, 20]. У нашој серији болесника с отвореним сегментним преломима потколенице лечених применом једностраног спољашњег фиксатора по Митковићу зарастање без компликација које би захтевале додатну операцију постигнуто је код 76,19% испитаника, што у поређењу с приказаним резултатима других аутора потврђује успешност ове методе.

ЗАКЉУЧАК

Применом методе спољашње скелетне фиксације у лечењу отворених сегментних прелома потколенице једностраним спољашњим фиксатором по Митковићу смањује се ризик за развој хроничног остеоитиса и

постиже добра стабилност на свим нивоима прелома. Предност ове методе у односу на друге јесте у томе што се једноставније примењује, операција траје краће, а операциона траума је мања. Такође, могуће ју је применити и у слабије опремљеним установама за хируршко збрињавање људи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Court-Brown CM, MacBirn J. The epidemiology of tibial fractures. *J Bone Joint Surg (Br)*. 1995; 77:417-21.
2. Wall TS, Duwelius PJ. The segmental tibial fracture. *Clin Orthop*. 1992; 281:204-7.
3. Giotakis N, Panchani SK, Narayan B, Larkin JJ, Maskari SA, Nayagam S. Segmental fractures of the tibia treated by circular external fixation. *J Bone Joint Surg (Br)*. 2010; 92(5):687-92.
4. Bonneville P, Cariven P, Bonneville N, Mansat P, Martinel V, Verhaeghe L, et al. Segmental tibia fractures: a critical retrospective analysis of 49 cases. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2003; 89(5):423-32.
5. Jovanović V, Vukašinović Z, Šešlija I, Živković Z. Treatment of septic pseudoarthrosis of tibia by Ilizarov method: case report. *Srp Arh Celok Lek*. 2010; 138(9-10):643-6.
6. Kakar S, Tornetta P 3rd. Segmental tibial fractures: a prospective evaluation. *Clin Orthop*. 2007; 460:196-207.
7. Melis C, Sotgiu F, Lepori M, Guido P. Intramedullary nailing in segmental tibial fractures. *J Bone Joint Surg*. 1981; 63(8):1310-8.
8. Mitković M, Bumbaširević M, Golubović Z, Micić I, Mladenović D, Milenković S, et al. New concept in external fixation. *Acta Chir Iugosl*. 2005; 52(2):107-11.
9. Gustilo RB, Mendoza RM, Williams DN. Problems in the management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures. *J Trauma*. 1984; 24:742-6.
10. Rommens PM, Coosemans W, Broos PL. The difficult healing of segmental fractures of the tibial shaft. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1989; 108:238-42.
11. Hupel TM, Aksenov SA, Schemiysch EH. Effect of limited and standard reaming on cortical bone blood flow and early strength of union following segmental fracture. *J Orthop Trauma*. 1998; 12:400-6.
12. Golubović Z, Stojiljković P, Mačukanović-Golubović L, Milić D, Milenković S, Kadija M, et al. Lečenje otvorenih preloma potkolenice metodom spoljne skletne fiksacije. *Vojnosanitet Pregl*. 2008; 65(5):343-7.
13. Patzakis MJ, Harvey JP, Ivler D. The role of antibiotics in the management of open fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 1974; 56:532-41.
14. Olson SA. Instructional Course Lectures, The American Academy of Orthopaedic Surgeons – Open Fractures of the Tibial Shaft. *Current Treatment*. *J Bone Joint Surg Am*. 1996; 78:1428-37.
15. Fischer MD, Gustilo RB, Varecka TF. The timing of flap coverage, bone grafting and intramedullary nailing in patients who have a fracture with extensive soft-tissue injury. *J Bone Joint Surg Am*. 1991; 73:1316-22.
16. Caudle RJ, Stern PJ. Severe open fractures of the tibia. *J Bone Joint Surg Am*. 1987; 69:801-7.
17. Reynders P. Open acute segmental tibial fracture fixation using the Less Invasive Stabilisation System (LISS): study of 23 consecutive cases. *Injury*. 2009; 40(4):449-54.
18. Jovanović Ž, Dunjić S, Jankulovski A. Bifokalni prelomi potkolenice. *Vojnosanitet Pregl*. 1969; 26(10):487-91.
19. Öztürkmen Y, Karamehmetoğlu M, Karadeniz H, Azboy I, Caniklioğlu M. Acute treatment of segmental tibial fractures with the Ilizarov method. *Injury*. 2009; 40(3):321-6.
20. Mitković M. Spoljna fiksacija u traumatologiji. Niš: Prosveta; 1992.

НАПОМЕНА

Овај рад је део пројекта ИИИ 41017 под називом „Виртуелни коштано-зглобни систем човека и његова примена у претклиничкој и клиничкој пракси“, који финансира Министарство просвете и науке Републике Србије.

Open Segmental Fractures of the Tibia Treated by External Fixation

Ivan Golubović¹, Zoran Vukašinović^{2,3}, Predrag Stojiljković¹, Zoran Golubović^{1,4}, Sonja Stamenić¹, Stevo Najman⁴

¹Clinic for Orthopedic Surgery and Traumatology, Clinical Center, Niš, Serbia;

²Institute for Orthopedic Surgery "Banjica", Belgrade, Serbia;

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

⁴School of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction Open segmental fractures of the tibia are rare but severe injuries. In these fractures the wide zone of injury (damage of all structures of the lower leg) creates very unsuitable biological conditions for healing of the fracture.

Objective The aim of our work was to present the results of treatment of patients with segmental open fractures of the tibia treated by external fixation.

Methods We analyzed treatment results of 21 patients with open segmental tibial fractures who were treated using the method of external fixation at the Clinical Center Niš from January 1, 1995 to July 31, 2010. The average age of the patients was 53 years; the youngest patient was 27 years and the oldest one 80 years. According to the Gustilo open fracture classification, there were 3 (14.3%) type I, 6 (28.6%) type II, 8 (38.1%) type IIIA, and 4 (19.0%) type IIIB. All the patients were treated by a unilateral type Mitković external fixator by Trafix Company.

Results Union was attained in 16 (76.2%) fractures without severe complications (pseudoarthrosis, chronic osteitis and angular deformities of over 10 degrees). Among severe complications associated with open segmental tibial fractures, in two cases we registered septic pseudoarthrosis, in one aseptic pseudoarthrosis and in two large angular deformities of the tibia after union, with a valgus of over 10 degrees and extremity shortening of over 2 cm which required additional surgery.

Conclusion External fixation by the use of Mitković external fixator is one of the methods of choice in the treatment of open segmental tibial fractures, which incorporated with antibiotic therapy provides good biomechanical conditions for segmental fracture healing that enables good stability of the segmental tibial fracture and decreases the risk of deep infections.

Keywords: open segmental tibial fractures; external fixation; external fixator Mitkovic

Morphological Characteristics of the Developing Proximal Femur: A Biomechanical Perspective

Marija Djurić¹, Petar Milovanović¹, Danijela Djonić¹, Arsa Minić², Michael Hahn³

¹Laboratory for Anthropology, Institute of Anatomy, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

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

³Department of Osteology and Biomechanics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

SUMMARY

Introduction In contrast to a plethora of studies on the proximal femur in adults, its external and internal morphology in growing children has not been sufficiently analyzed.

Objective We analyzed changes in external and internal morphology of the proximal femur during growth and development to interpret the links between them and concepts of the human femoral biomechanics.

Methods We assessed external geometry, internal trabecular and cortical arrangement, and bone mineral density (BMD) of the proximal femur in 29 children (age at death from 1 month to 14 years) from archaeological context by using microscopic and radiographic methods.

Results The results showed that both the femoral neck width and length increased with age, with the femoral neck becoming more elongated, while the collo-diaphyseal angle decreased. A strong relationship between age and adjusted areal BMD was found, showing continuous increase during childhood. Parallel trabecular pattern at birth changed to mature three distinct trabecular groups (longitudinal – principal compressive, transversal – tensile and randomly scattered) starting from the age of 8 months. In older children the superior and inferior aspects of the femoral neck differently changed with growth, with medial neck having thicker cortex and trabeculae.

Conclusion In the light of bone adaptation principle, the observed changes in external and internal morphology are governed by mechanical forces acting on the developing femur. Our findings on the development of trabecular pattern and cortical distribution are compatible with recent views on the femoral biomechanics which point out the predominance of compressive stresses in the femoral neck, adaptation to shear stresses, multiaxial loading perspective, prevalence of muscle effects over body weight, and existence of adaptational eccentricity.

Keywords: proximal femur; growth; bone adaptation; mechanical loading

INTRODUCTION

The key concepts related to bone functional adaptation to mechanical stress were developed even in the 19th century [1, 2]. Since then a number of anatomical and anthropological studies have focused on the investigation of bone morphology as the reflection of bone mechanical loading history [3]. Due to a rising problem of senile hip fracture in modern populations, research attention was particularly paid to hip bone mineral density, external geometry, and internal architecture as possible determinants of fracture susceptibility [4, 5, 6]. In contrast, the developing femur was less investigated [7-11]. In particular, there are insufficient studies investigating these morphological features comparing it with the children's femur.

The central concept of skeletal biology is the idea that bone form reflects mechanical loading history [1, 2, 3]. Namely, the proximal femur adapts its structure to loads to which it is exposed in the sense that bone trabeculae tend to orientate along the directions of principal stresses [2, 12]. In this way maximum stiffness and bone

strength are achieved [13, 14]. In the “traditional concept” of femoral mechanics, both compressive and tensile stresses occur in the proximal femur [2]. Load which is represented by body weight applied to the femoral head tends to bend the femoral neck which causes tension in the superior and compression in the inferior aspect of the neck. However, in contrast to traditional interpretations, recent studies on stress distribution in the proximal femur have revealed that, when capsular, muscle and ligament forces are also considered, stresses occurring in the proximal femur are predominantly compressive [9, 15, 16]. In that sense, both “principal compressive” and “principal tensile” groups of trabeculae actually correspond to compression stresses, transmitting forces from the femoral head into the shaft. It is now considered that loads originating from muscle contractions are greater than the effect of gravity, due to the disadvantageous positioning of muscle attachments on bony lever [17]. Recent literature suggests the significance of shear stresses (which are not included in Wolff's concept), as shear may be a dominant failure mode for the proximal femur [18] with

Correspondence to:

Marija DJURIĆ
Institute of Anatomy
School of Medicine
4/2 Dr Subotića, 11000 Belgrade
Serbia
marijadjuric5@gmail.com

shear stress being the main stimulus for trabecular bone developmental adaptation [19]. Nowadays, it is believed that observation of single loading condition (even if it is represented by resultant force) is too simplified and cannot completely explain the femoral structure, so multidirectional loading history has to be considered [13]. Specifically, extreme loading directions corresponding to extreme positions in range of joint excursions are reported to determine trabecular directions [9].

OBJECTIVE

In this study we used specimens of proximal femora of non-adults derived from archaeological context to investigate bone trabecular pattern, external geometry and bone mineral density with respect to the growth of individuals. Our aim was to find the links between the changes in external and internal morphology of the proximal femur during growth and development and classical vs. more recent understandings of human femoral biomechanics.

METHODS

The material used in this study consisted of 29 right proximal femora derived from archaeological context. The skeletal remains belong to non-adults, age-at-death from 1 month to 14 years, from the late medieval graveyard of Stara Torina (Serbia). The criterion for inclusion of the specimens in the study was complete preservation of the right femur (with no signs of breakage of the cortical bone, cortical erosion or other macroscopic bone damage). Sex-specific analysis of skeletons was not performed because of uncertainty of sex determination in non-adults. Age determination was based on maximum femoral diaphyseal length [20, 21, 22].

External geometry

Each specimen of the proximal femur was halved in the coronal plane, and three linear measurements were obtained directly from the frontal sections: femoral neck axis length (FAL), femoral neck width (FW), and collo-diaphyseal (neck-shaft) angle (Q). FAL represents the length of the femoral neck axis from the base of the lateral part of the greater trochanter to the femoral head. FW is the length of the narrowest cross-section of the femoral neck. Q is an angle between the long axis of the femoral neck and the shaft of the femur. The neck index (NI), representing a ratio between the femoral neck width and femoral neck axis length, was introduced here by the authors in order to describe the general shape of the femoral neck.

Bone mineral density

In vitro DXA scans (dual X-ray photon absorptiometry) were performed using a HOLOGIC 1000 W densitome-

ter (Hologic QDR 1000/W; Hologic, Waltham, MA). The femoral specimens were submerged into a water bath in the standard position. Using the standard hip analysis software, areal bone mineral density (aBMD, g/cm²) was determined for the femoral neck region, intertrochanteric region, Ward's triangle and total hip region.

Trabecular pattern

High-resolution digital X-ray imaging was performed to investigate the internal organization of proximal femora. Antero-posterior radiographs of all specimens were taken by Visaris digital X-ray system (Model Digraf C).

Each frontal section of proximal femora was photographed and qualitative analysis of specimens was undertaken to investigate the trabecular pattern (orientation of trajectories, intersections).

In order to perform microscopic analysis of the thickness and distribution of trabecule in different regions of the femoral neck (medial and lateral neck and Ward triangle), undecalcified bone samples embedded in methylmethacrylate were cut into 100 µm thick slides in frontal plane using a Leica diamond saw (Leica SP 1600). On the cross sections, three regions of interest were defined. Zone A represented the lateral neck region, zone B comprised the central portion of the neck (including Ward's triangle), while zone C was composed of the medial part of the neck.

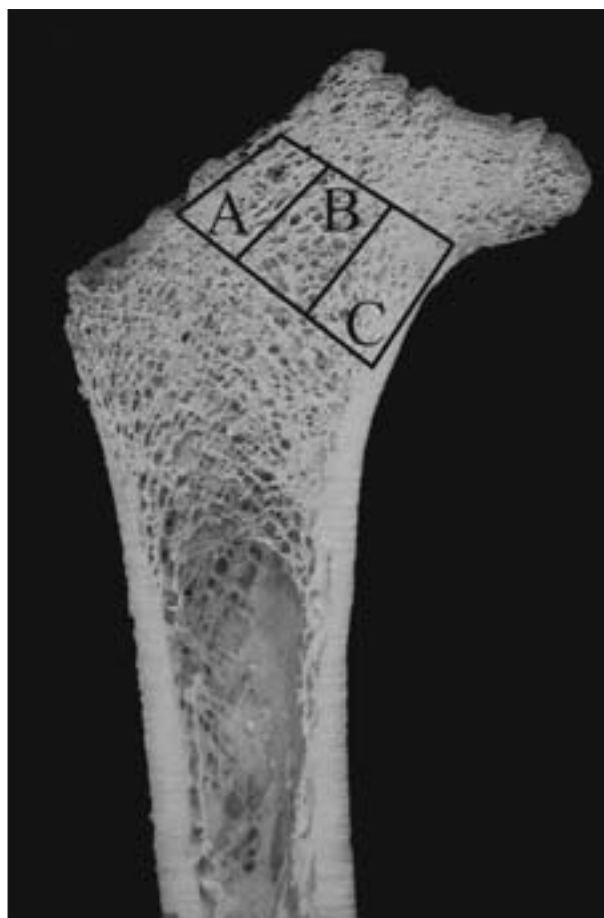


Figure 1. Femoral cross-section displaying three regions of interest: A. lateral neck; B. Ward's triangle; C. medial neck

The regions were situated between two parallel lines drawn perpendicularly to the axis of the femoral neck (Figure 1). Those regions were analyzed on unstained 100 µm thick ground sections of undecalcified bone using a polarized-light microscope.

Statistical analysis

The one-sample Kolmogorov-Smirnov test was used to check for the normality of the distribution in the observed external geometric and densitometric parameters. Since DXA measurements (aBMD) are size dependent, i.e., measurements are from a two-dimensional image projection of a three-dimensional structure, in a growing child this causes inaccuracies when interpreting measurements [23]. Therefore, to control the effects of the third dimension, aBMD was adjusted to the femoral neck diameter. Linear regression analysis was used to assess the age-dependence of adjusted bone mineral density and external geometric parameters, while in case of the neck index geometric curve better fitted the data. The Pearson's correlation was used to determine the level of association among external geometric parameters. SPSS statistical package (version 15) and MedCalc (version 9) were used for the analysis, and the results were considered significant at 0.05 level.

RESULTS

External geometry

During childhood the femoral neck width and femoral neck axis length showed increase. Nevertheless, the observed age-dependent decrease of the neck index indicates that the femoral neck generally elongates with age (Table 1). However, the decrease of the neck index is not gradual; NI decreases dramatically from birth to the end of the first year and then decreases only slightly achieving a plateau at about the age of 3 years (Figure 2). The collo-diaphyseal angle showed a negative age trend, with values ranging between 138 and 112 degrees (Table 2). It did not correlate significantly with the femoral neck axis length, femoral neck width or the neck index (Pearson correlation; $p=0.177$, $p=0.263$, $p=0.242$, respectively).

Table 1. Linear regression analysis for age dependence in densitometric and geometric parameters

Parameter	R	R ²	p
Neck-shaft angle	-0.305	0.093	0.114
Neck index [§]	-0.910	0.828	<0.001
Neck axis length	0.961	0.923	<0.001
Neck width	0.959	0.920	<0.001
aBMD neck	0.474	0.224	0.011
aBMD intertrochanteric	0.559	0.312	0.002
aBMD Ward	0.515	0.265	0.005
aBMD total	0.543	0.295	0.003

[§] non-linear regression
Regression equation: $\text{Log}(\text{neck index}) = 0.0966 - 0.2145 \times \text{Log}(\text{age})$

Bone mineral density

Adjusted areal bone mineral density demonstrated continuous increase during childhood in all regions of interest (Figure 3, Tables 1 and 2).

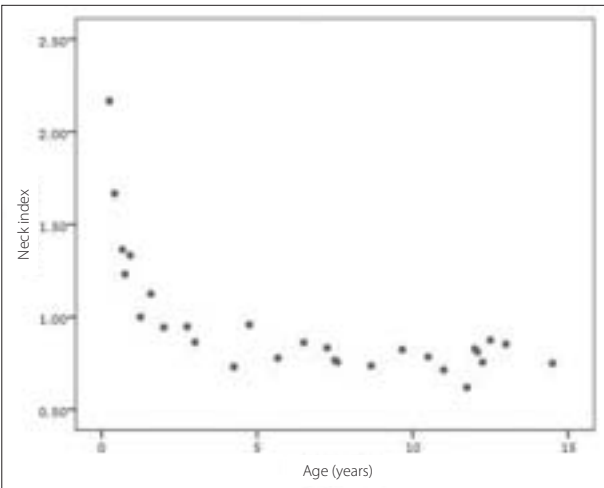


Figure 2. Changes in the neck index as a function of age

Table 2. Descriptive statistics for external geometry and densitometric parameters of growing femora

Parameter	Mean	SD	Min.	Max.
Femoral neck width (cm)	2.3	0.7	1.3	3.5
Femoral neck axis length (cm)	2.7	1.2	0.6	4.4
Neck index (dimensionless)	0.960	0.332	0.619	2.167
Neck-shaft angle (degrees)	129.1	6.4	112	138
Adjusted BMD neck (g/cm ²)	0.315	0.044	0.225	0.389
Adjusted BMD intertrochanteric (g/cm ²)	0.371	0.054	0.285	0.514
Adjusted BMD ward (g/cm ²)	0.317	0.048	0.222	0.448
Adjusted BMD total (g/cm ²)	0.344	0.048	0.263	0.436

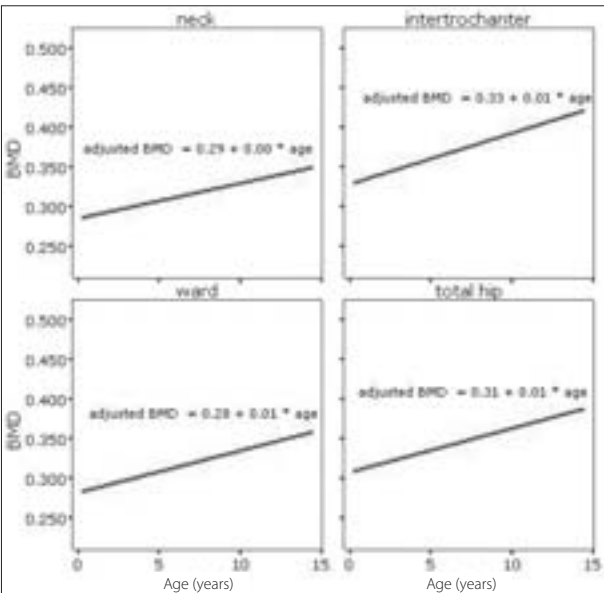


Figure 3. Increase of femoral adjusted areal bone mineral density (BMD) with age of individuals

Trabecular pattern

Qualitative analysis of frontal sections of proximal femora showed that trabecular pattern changed from the parallel trabeculae after birth to three distinct trabecular groups in the second year (Table 3, Figures 4–7), while the upper end of the medullary canal came closer to the trochanter region.

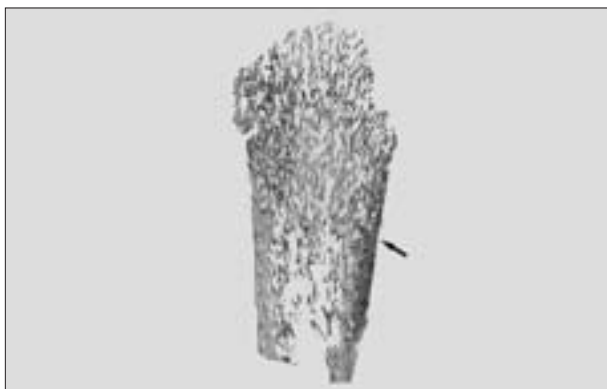


Figure 4. Low power microscopic view of the proximal femur aged one month shows longitudinal bone trabeculae and thin medial cortex (arrow) (100 μ m undecalcified section, unstained)



Figure 5. Low power microscopic view (100 μ m undecalcified section, unstained) of proximal femora aged 3 months (A) and 5 months (B) showing primarily longitudinal bone trabeculae. Observe transversal growth and thicker medial cortex (arrow) in comparison to the previous Figure.



Figure 6. The proximal femur of an 8-month old individual: A. Frontal section; B. Radiography; C. Low power microscopic view showing longitudinal (right), transversal (left up) and random (left below) bone trabeculae. Medial cortex is marked by arrow.



Figure 7. The proximal femur of a 2 year and 8 months old individual: A. Frontal section; B. Radiography; C. Low power microscopic view. See three groups of bone trabeculae: longitudinal (right), transversal (left up) and random (left below). Medial cortex is marked by arrow.

Radiography demonstrated more clearly visible trabecular pattern in younger individuals than frontal sections; starting with the age of 8 months in all individuals principal compressive and tensile trabecular groups of trabeculae were well defined (Figure 6, Table 3).

Histological observation revealed that starting from the age of 8 months all specimens demonstrated three groups of bone trabeculae; longitudinal (principal compressive in the medial neck), transversal (principal tensile in the lateral neck) and randomly scattered (Ward's triangle) (Table 3, Figures 4–9). The thickest were longitudinal and the thinnest were randomly scattered trabeculae (Figure 8). Bone marrow spaces were the smallest between the longitudinal trabeculae and the largest in the Ward's triangle (Figure 8).

DISCUSSION

In our sample, observation of specimens of different age revealed outstanding changes in bone size and shape, as well as in internal organization, and BMD.

Table 3. Trabecular pattern of growing femora

Case No	Age	Macroscopic observation	Radiographic appearance	Histological appearance
1	1 month	Straight trabeculae running parallel to the bone long axis	Straight parallel trabeculae	Longitudinal bone trabeculae (Figure 4)
2	3 months	Randomly oriented trabecular network without distinct pattern	No distinct pattern	Longitudinally oriented trabeculae thicker in central and medial areas (Figure 5A)
3	5 months	Randomly oriented trabecular network without distinct pattern	No distinct pattern	Longitudinally oriented trabeculae thicker in central and medial areas (Figure 5B)
4	8 months	Trabeculae at the upper end of medullar canal from the medial and the lateral side run obliquely toward midline – “fish bone” pattern; principal tensile group of trabeculae parallel to the superior surface of the neck is slightly visible (Figure 6A)	Principal compressive and tensile groups are well defined (Figures 6B and 7B)	3 groups of trabeculae: longitudinal (principal compressive), transversal (principal tensile) and randomly scattered (Ward’s triangle) (Figures 6C, 7C and 8); progressive growth of trabeculae and medial cortex
5	9 months	Observable principal tensile group		
6	11 months	Observable principal tensile group		
7	1 year 3 months	Observable principal compressive group of trabeculae		
8	1 year 7 months	All groups of trabeculae are observable on cross sections		
9	2 years	All groups of trabeculae are observable on cross sections		
10	2 years 8 months	Groups of trajectories and Ward’s triangle are visible on cross sections (Figure 7A)		
11-29	Older than 2 years and 8 months			

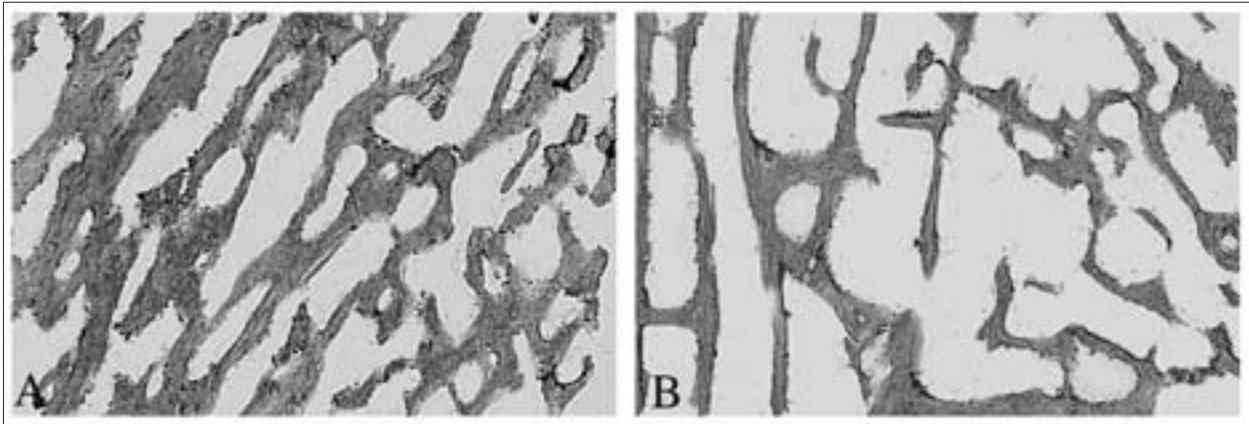


Figure 8. Medium power microscopic view of bone trabeculae and marrow spaces of proximal femur aged twelve years. A. Principal compressive bone trabeculae, medial neck; B. Principal tensile bone trabeculae, lateral neck (left) and Ward’s triangle bone trabeculae (center and right).

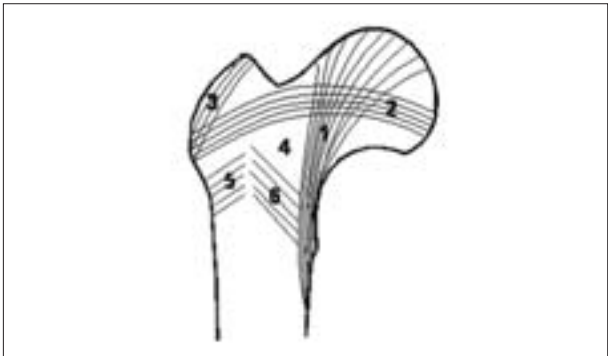


Figure 9. Main groups of trabeculae in adult femur: 1 – Principal compressive; 2 – Principal tensile; 3 – Greater trochanteric; 4 – Ward’s triangle; 5 – Secondary tensile; 6 – Secondary compressive

Growth-related changes in external geometry

Our results demonstrated that the neck-shaft angle decreased with growth, which is in close agreement with other studies [24]. The decrease in the collo-diaphyseal angle during growth could represent the result of changes in body proportions followed by adaptation of the hip joint to vertical posture and gait changed conditions [25, 26]. Namely, it is proposed that modelling of the femoral neck is governed by the balance between vertical compressive forces originating from gravity and the contractions of the iliopsoas muscle, and the tension caused by abductor muscles attached to the greater trochanter [27], with certain morphological differences between different hominid taxa [28]. It is considered that

fitting of the femoral head to the acetabulum is influenced by the neck-shaft angle. This angle represents a beneficial structural adaptation which keeps the lower extremity away from the pelvis and allows more rotation of the hip joint [29]. Inclination of the hip resultant force towards the vertical plane and increase in the magnitude of trochanteric resultant force with maintaining its direction during the growth period cause a decrease in the neck-shaft angle [27].

Although the values of the neck-shaft angle have been reported to correlate positively with the length of the femoral neck in adult population [29], our results indicate that it is not the case during the growth period, i.e., in children there was age-related increase in the neck length while the neck-shaft angle tended to decline.

While in our specimens both the femoral neck width and femoral neck axis length increased with age, the observed age-related increase of the neck index indicates that the growth in length is more rapid causing femoral neck to become elongated as age increases. This adaptation allows a considerable range of movements of the hip joint [30] which is necessary for daily activities and adaptation to biological and social functions of childhood and approaching adolescence.

Trabecular pattern – classical vs. recent view on mechanics of the proximal femur

In fetal and early postnatal period, the whole metaphysis is filled by primary trabecular bone [7] and it is considered that increased mechanical loading in the first year leads to conversion of primary to secondary cancellous bone with two distinct groups of intersecting vault-like trabeculae (compressive and tensile groups) [8, 9, 10]. Townsley [8] has pointed out that the growth-related changes in bone morphology, as an adaptation to habitual loading conditions, are closely related to the beginning of walking which introduces body weight load on the femur; this is consistent with traditional interpretation of stresses within the proximal femur, since weight-bearing stresses are concentrated in the primary compressive system of trabeculae during gait [7, 9, 31]. In our sample, at the age of one month, the proximal femur displayed almost straight longitudinal trabeculae, which is in agreement with data from other studies [7, 8, 10]. With further growth, we noticed more distinctive pattern of trabecular arrangement. However, “principal compressive” and “tensile” groups of trabeculae in our sample appeared at the age of 8 months (visible on radiography Figure 6B and histology Figure 6C), which does not fit in the classical concept since it is before the age at which a child begins to walk. Therefore, our findings speak more in favor of some recent models of the stresses in the femoral neck. Namely, in contrast to traditional interpretation, the stresses in the proximal femur are considered to be predominantly compressive [15, 16]. The hip muscles, joint capsule and ligaments pull the femoral head into the acetabulum contributing to the compression applied to the femoral head [15]. Therefore, the early appearance of the trabecular groups in our sample could reflect increased activity of the muscles inserting into the greater

and lesser trochanter, even before a child starts to walk. This is supported by observations that the largest physiologic loads placed on children's bones originate from muscle contractions, being even routinely greater than the effect of gravity [17]. Further development and reinforcement of such distinctive trabecular organization in later age could further correspond to stress changes caused by upright sitting at about 6 months, crawling at about 9 months, as well as transitory standing and beginning of walking.

Our findings are also compatible with a further changed picture about the types of stresses in the proximal femur with recent emphasis on the importance of shear stress. The bone is the weakest in shear when compared to tension and compression, and the femur is habitually loaded “off-axis” which augments shear stresses between the layers of the femoral neck [32, 33]. Therefore, in order to maintain its stability, the bone has to adapt itself to accommodate shear coupling. In our study, contrary to the findings of Osborne et al. [7], we consistently found secondary medial and lateral groups of trabeculae in the specimens. This “fish bone” pattern which was observable as early as at the age of 8 months resembled the Hert's model of trabecular organization in case of multiaxial loading, and those two groups of trabeculae could be considered to originate from extreme angle load cases which cause large bending moments in the femur [13]. Contrary to Wolff's descriptions, and in line with some other authors [9, 12, 32, 33], trabecular intersections in our sample were notably non-orthogonal. Such non-orthogonality in trabecular arrangement is considered to be the most favorable organization in case of multiaxial joint loading [9, 32, 33], particularly as it could represent an important adaptive response since it has been shown to reduce shear coupling effects [32]. In that way, the bone stability would be encouraged by reducing shear stresses. In our other specimens, all groups of trabeculae were present and their pattern changed slightly with further growth and gait maturation, which is compatible with microCT data by Ryan and Krovitc [10].

Regional differences in bone amount: mechanical perspective

BMD in all regions increases during childhood, which corresponds to enlargement of bone with increase in mineral mass. Increase in bone mass is also reflected in the observation that the trabecular and cortical bone become thicker with increasing age (see the microscopic view, Figs. 4-8), particularly in the medial neck. In our specimens, it was also notable that medial (inferior) neck cortex was considerably thicker than the lateral (superior) cortex. Quite homogenous and dense bone in the youngest individuals changed differently between the medial and lateral aspect of the femoral neck during the growth process. This medial-lateral asymmetry may reflect trabecular eccentricity which has been proposed as one of bone adaptive responses [30]. Furthermore, the differences between the lateral and medial region of the femoral neck correspond to the differences in stresses and strains experienced in

those parts [4, 6, 34]. Namely, in the normal human femoral neck, the major part of the load is concentrated in the medial aspect [31], while the lateral neck is under-loaded.

CONCLUSION

The observed growth-related changes in proximal femoral external and internal morphology are compatible with bone functional adaptation principle. The changes in shape of the proximal femur could reflect the changing complex loading pattern during growth. Quite homogeneous bone in the youngest individuals changed differently between the medial and lateral aspect of the femoral neck

during the growth process. The differential trabecular arrangement and cortical distribution are compatible with recent changes in understanding of proximal femur biomechanics; predominance of compressive stresses in the femoral neck, significance of adaptation to shear stresses, multiaxial loading conditions perspective, the prevalence of the effects of muscle actions over the effect of body weight, and the existence of bone adaptational eccentricity

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors acknowledge the support from the Ministry of Science of the Republic of Serbia (project number: 45005).

REFERENCES

1. Roux W. Der Kampf der Teile im Organismus. Leipzig: Wilhelm Engelmann; 1881.
2. Wolff J. Das Gesetz der Transformation der Knochen. Berlin: Verlag von August Hirschwald; 1892.
3. Ruff C, Holt B, Trinkaus E. Who's afraid of the big bad Wolff? "Wolff's law" and bone functional adaptation. *Am J Phys Anthropol.* 2006; 129(4):484-98.
4. Djurić M, Djonić D, Milovanović P, Nikolić S, Marshall R, Marinković J, et al. Region-specific sex-dependent pattern of age-related changes of proximal femoral cancellous bone and its implications on differential bone fragility. *Calcif Tissue Int.* 2010; 86(3): 192-201.
5. Milovanović P, Djonić D, Marshall RP, Hahn M, Nikolić S, Zivković V, et al. Micro-structural basis for particular vulnerability of the superolateral neck trabecular bone in the postmenopausal women with hip fractures. *Bone.* 2012; 50(1):63-8.
6. Djonić D, Milovanović P, Nikolić S, Ivović M, Marinković J, Beck T, et al. Inter-sex differences in structural properties of aging femora: implications on differential bone fragility: a cadaver study. *J Bone Miner Metab.* 2011; 29(4):449-57.
7. Osborne D, Effmann E, Broda K, Harrelson J. The development of the upper end of the femur, with special reference to its internal architecture. *Radiology.* 1980; 137(1):71-6.
8. Townsley W. The influence of mechanical factors on the development and structure of bone. *Am J Phys Anthropol.* 1948; 6(1):25-46.
9. Hert J. A new attempt at the interpretation of the functional architecture of the cancellous bone. *J Biomech.* 1994; 27(2): 239-42.
10. Ryan TM, Krovitz GE. Trabecular bone ontogeny in the human proximal femur. *J Hum Evol.* 2006; 51(6):591-602.
11. Salle BL, Rauch F, Travers R, Bouvier R, Glorieux FH. Human fetal bone development: histomorphometric evaluation of the proximal femoral metaphysis. *Bone.* 2002; 30(6):823-8.
12. von Meyer GH. Die Architektur der Spongiosa. *Arch Anat Physiol Wissenschaft Med.* 1867; 34:615-28.
13. Miller Z, Fuchs MB, Arcan M. Trabecular bone adaptation with an orthotropic material model. *J Biomech.* 2002; 35(2):247-56.
14. Pedersen P. On optimal orientation of orthotropic materials. *Struct Optim.* 1989; 1(2):101-6.
15. Rudman K, Aspden R, Meakin J. Compression or tension? The stress distribution in the proximal femur. *Biomed Eng Online.* 2006; 5(1):12.
16. Kalmey JK, Lovejoy CO. Collagen fiber orientation in the femoral necks of apes and humans: do their histological structures reflect differences in locomotor loading? *Bone.* 2002; 31(2):327-32.
17. Frost HM. Muscle, bone, and the Utah paradigm: a 1999 overview. *Med Sci Sports Exerc.* 2000; 32(5):911-7.
18. Ford CM, Keaveny TM. The dependence of shear failure properties of trabecular bone on apparent density and trabecular orientation. *J Biomech.* 1996; 29(10):1309-17.
19. Keaveny T, Morgan E, Niebur G, Yeh O. Biomechanics of trabecular bone. *Annu Rev Biomed Eng.* 2001; 3:307-33.
20. Maresh MM. Linear growth of the long bones of extremities from infancy through adolescence. *Am J Dis Child.* 1955; 89:725-42.
21. Maresh MM. Measurements from roentgenograms, heart size, long bone lengths, bone, muscles and fat widths, skeletal maturation. In: McCammon RW, editor. *Human Growth and Development.* Springfield: Charles C. Thomas; 1970. p.155-200.
22. Scheuer JL, Black SM. *Developmental Juvenile Osteology.* London: Academic Press; 2000.
23. Rauch F, Schoenau E. Changes in bone density during childhood and adolescence: an approach based on bone's biological organization. *J Bone Miner Res.* 2001; 16(4):597-604.
24. Hefti F. Deviations in the axes of the lower extremities. *Orthopade.* 2000; 29(9):814-20.
25. Rafferty KL. Structural design of the femoral neck in primates. *J Hum Evol.* 1998; 34(4):361-83.
26. Bulandra AM, Gielecki JS, Leciejewska I, Karaszewski P, Sieron D. Digital-image analysis of the femoral shaft/neck angle in human fetuses. *Folia Morphol (Warsz).* 2003; 62(4):415-7.
27. Heimkes B, Posel P, Plitz W, Zimmer M. Age-related force distribution at the proximal end of the femur in normally growing children. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 1997; 135(1):17-23.
28. Holliday TW, Hutchinson VT, Morrow MMB, Livesay GA. Geometric morphometric analyses of hominid proximal femora: Taxonomic and phylogenetic considerations. *HOMO J Comp Hum Biol.* 2010; 61(1):3-15.
29. Isaac B, Vettivel S, Prasad R, Jeyaseelan L, Chandi G. Prediction of the femoral neck-shaft angle from the length of the femoral neck. *Clin Anat.* 1997; 10(5):318-23.
30. Fox JC, Keaveny TM. Trabecular eccentricity and bone adaptation. *J Theor Biol.* 2001; 212(2):211-21.
31. Lotz J, Cheal E, Hayes W. Stress distributions within the proximal femur during gait and falls: implications for osteoporotic fracture. *Osteoporos Int.* 1995; 5:252-61.
32. Pidaparti R, Turner C. Cancellous bone architecture: advantages of nonorthogonal trabecular alignment under multidirectional joint loading. *J Biomech.* 1997; 30:979-83.
33. Skedros JG, Baucom SL. Mathematical analysis of trabecular 'trajectories' in apparent trajectorial structures: the unfortunate historical emphasis on the human proximal femur. *J Theor Biol.* 2007; 244(1):15-45.
34. Milovanović P, Potocnik J, Stoiljković M, Djonić D, Nikolić S, Nesković O, et al. Nanostructure and mineral composition of trabecular bone in the lateral femoral neck: Implications for bone fragility in elderly women. *Acta Biomater.* 2011; 7(9):3446-51.

Морфолошка обележја проксималног крајка бутне кости током развоја: биомеханички аспекти

Марија Ђурић¹, Петар Миловановић¹, Данијела Ђонић¹, Арса Минић², Михаел Хан³

¹Лабораторија за антропологију, Институт за анатомију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Амерички медицински факултет у Београду, Европски универзитет, Београд, Србија;

³Институт за остеологију и биомеханику, Универзитетска болница Хамбург-Епендорф, Хамбург, Немачка

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод За разлику од обиља студија које су анализирале горњи крајак бутне кости код одраслих особа, његова спољашња и унутрашња морфологија код деце нису довољно истраживане.

Циљ рада Испитивали смо промене спољашње и унутрашње морфологије горњег крајка бутне кости које настају током раста и развоја ради утврђивања њихове повезаности с биомеханичким чиниоцима који делују на бутну кост човека.

Методе рада На горњим крајцима бутне кости 29 особа (узраста од месец дана до 14 година) из археолошког контекста испитивани су спољашња геометрија, унутрашња грађа трабекуларне и кортикалне кости, као и минерална густина кости, применом макроскопских, микроскопских и радиолошких метода.

Резултати С узрастом детета долази до пораста ширине и дужине врата бутне кости, с тим да он постаје у целини издуженији, као и смањења колодијафизарног угла. Постоји јака

позитивна повезаност узраста детета и стандардизоване минералне густине кости. Паралелни распоред трабекула који постоји на рођењу мења се тако да се од осмог месеца могу препознати три посебне групе трабекула (компресивна група, тензиона група и насумичне групе). Горњи и доњи сегмент врата бутне кости код деце старијег узраста се различито мењају, тако да доњи део врата има дебљи слој кортикалне кости и дебље трабекуле.

Закључак Примећене морфолошке промене представљају адаптацију на дејство механичких сила на бутну кост у развоју. Наши резултати о унутрашњој грађи у складу су с новијим биомеханичким схватањима која истичу превагу компресивних напона, доминантну адаптацију на смицање, значај мишићних ефеката и вишесовинског оптерећења, као и постојање адаптационе ексцентричности унутрашње грађе врата бутне кости.

Кључне речи: горњи крајак бутне кости; раст; адаптација кости; механичко оптерећење

Примена хидрокинезитерапије у лечењу деце с церебралном парализом

Лидија Димитријевић^{1,2}, Бојко Бјелаковић^{1,3}, Милица Лазовић¹, Ивона Станковић^{1,2},
Христина Чоловић², Мирјана Коцић^{1,2}, Драган Златановић²

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

²Клиника за физикалну медицину, рехабилитацију и протетику, Клинички центар, Ниш, Србија;

³Клиника за деце интерне болести, Клинички центар, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Хидрокинезитерапија је помоћна метода у лечењу деце с неуромоторичким сметњама, посебно с церебралном парализом (ЦП). У води је смањен утицај гравитације, а повећана постурална стабилност, због чега дете са ЦП у води вежба много лакше него на сувом.

Циљ рада Циљ рада био је да се испитају ефекти хидрокинезитерапијског третмана на моторичко функцијско стање, тонус мишића и кардиореспираторну издржљивост деце са спастичним обликом ЦП.

Методе рада Истраживањем је обухваћено 19 деце оба пола узраста од шест до дванаест година са спастичним обликом ЦП. Деца су била укључена у хидрокинезитерапијски програм два пута недељно током 12 недеља. Пре и после третмана извршена су мерења функцијских моторичких способности тестом *GMFM* (енгл. *Gross Motor Function Measurement*), степена спастичитета модификованом Ешвортовом (*Ashworth*) скалом (MAC), срчане фреквенције (СФ) и максималне потрошње кисеоника (VO_{2max}). Резултати мерења добијени пре и после третмана су упоређени.

Резултати Просечна вредност скорa *GMFM* пре лечења била је 80,2%, а након третмана 86,2%; разлика је била статистички значајна ($p=0,002$). Степен спастичитета значајно се смањио након лечења: средња вредност пре третмана била је 3,21 према MAC, а после њега 1,95 ($p<0,001$). После третмана дошло је и до статистички значајног побољшања кардиореспираторне издржљивости, односно забележени су значајно смањење средње вредности СФ и значајно повећање VO_{2max} ($p<0,001$).

Закључак Хидрокинезитерапијски третман позитивно утиче на моторичко функцијско стање, смањење спастичитета и кардиореспираторну издржљивост деце са ЦП.

Кључне речи: хидрокинезитерапија; церебрална парализа; спастичитет; моторичке функције; кардиореспираторна издржљивост

УВОД

Церебрална парализа (ЦП) је најчешћи узрок физичког хендикепа у детињству. Јавља се с учесталošћу од 2 до 2,5 на 1.000 живорођене деце. Настаје као последица раног (пренаталног, перинаталног или постнаталног) оштећења мозга и одликује се сметњама моторичке функције, покрета и положаја. Већина деце са ЦП (70–80%) има спастичан облик овог хендикепа [1]. Нарушена моторичка функција доводи до смањења физичке активности, а тиме и до смањења кардиореспираторне издржљивости, физичке кондиције и општег здравственог стања.

Лечење деце са спастичним обликом ЦП подразумева примену лекова за смањење спастичитета, различитих ортоза и других ортопедских помагала, хируршких захвата на локомоторном апарату и друго. Основу лечења чине физикална терапија и рехабилитациони програм, који се спроводи тимски и траје доживотно.

Једна од најпопуларнијих додатних терапијских метода за децу с неуромоторичким сметњама, посебно за децу са ЦП, јесте хидрокинезитерапија [2]. Вода се у терапијске

сврхе користи због својих физичких особина, које су кључни елементи у осмишљавању хидротерапијског програма. Физичке особине воде су: сила потиска, хидростатски притисак и вискозитет. У води је смањен утицај гравитације, а повећана постурална стабилност, због чега дете са ЦП у води вежба много лакше него на сувом. Због смањеног оптерећења зглобова, водена средина је погоднији медијум за децу с поремећеним постуралним оптерећењем [3]. Вежбе у води могу бити корисне не само за повећање обима покрета, већ и за побољшање координације и равнотеже, повећање аеробног капацитета, што све заједно води повећању функцијских способности и изградњи самопоуздања [4, 5].

Смањење хипертонуса код спастичног облика ЦП једна је од најважнијих предности хидротерапије. Када се тело нађе у топлој води (32°C или више), долази до повећања његове температуре, што доводи до смањења активности гама-влакана, а затим и смањења активности мишићног вретена, чиме су омогућене релаксација мишића и редукција спастичитета, а тиме и повећање обима покрета у зглобовима. У топлој води смањује се интензитет невољних покрета [6, 7].

Correspondence to:

Lidija DIMITRIJEVIĆ
Kragujevačka 1, 18000 Niš
Srbija
lidijadimitrijevic66@gmail.com;
lidija_d@medfak.ni.ac.rs

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се испитају ефекти хидрокинезитерапијског третмана на моторичко функцијско стање, тонус мишића и кардиореспираторну издржљивост деце са спастичним обликом ЦП.

МЕТОДЕ РАДА

У истраживање су првобитно укључена 22 детета оба пола узраста од шест до дванаест година са спастичним обликом ЦП која су испуњавала услове за укључивање у истраживање. Критеријуми за укључивање у студију били су: писана сагласност родитеља, могућност самосталног ходања без помагала или са њим, тј. функцијски ниво I, II или III према *GMFCS* (енгл. *Gross Motor Function Classification System*), и ментални ниво који дозвољава разумевање налога и вербалну комуникацију с инструктором. Критеријуми за искључивање из студије били су: невољно отицање мокраће, учестали и фармакорезистентни епилептички напади, неконтролисани страх од воде, примена ботулинског токсина тип А у претходна четири месеца и хируршки захват на локомоторном апарату у претходна четири месеца. Током третмана троје деце искључено је из студије: једно дете после три недеље због акутне респираторне инфекције, једно после четири недеље због хитне операције абдомена, а једно након шест недеља због проблема с превозом до базена. Програм је завршило 19 деце.

Деца су укључена у хидрокинезитерапијски програм који је трајао 12 недеља. Хидрокинезитерапијски третман извођен је два пута недељно у затвореном базену димензија 8×3,5 метра и дубине 1,3–1,7 метара; температура воде била је 32–34°C, а температура ваздуха 25°C. Третман је трајао 50 минута: 10 минута загревања (плутање, дување мехурића, ходање напред–назад), 30 минута вежби с едукованим инструктором-терапеутом и 10 минута хлађења (групне игре са реквизитима или без њих). Третман је спровођен индивидуално, „један на један“, тј. једно дете вежбало је с једним, увек истим терапеутом. Третман је осмишљен за свако дете посебно према његовом стању, потребама и могућностима, а састојао се од следећих вежби: вежбе плутања са помагалима и без њих, вежбе проприоцепције, вежбе дисања при стању мировања и током кретања, вежбе активних покрета ногу за краул и леђни краул, пасивне вежбе за повећање обима покрета у куку, колену и скочном зглобу, вежбе координације покрета руку, ногу и дисања. Интензитет вежби повећавао се постепено до границе подношења сваког детета појединачно.

Анализирани су следећи параметри: моторичко функцијско стање, спастичитет захваћених мишића, срчана фреквенција (СФ) при мировању и при ходању и максимална потрошња кисеоника (VO_{2max}) при мировању и при ходању. Мерења свих параметара вршена су три пута. Два пута мерења су обављена пре

третмана (три месеца и током пет дана пре почетка третмана), како би се утврдило да ли су ови параметри подложни променама без утицаја хидрокинезитерапијског или било каквог другог лечења, односно да ли се могу мењати спонтано током тромесечног раста и развоја детета. Треће мерење обављено је након примењеног дванаестонедељног хидрокинезитерапијског програма (у наредних пет дана по завршетку последњег третмана).

Моторичко функцијско стање утврђено је применом теста *GMFM* (енгл. *Gross Motor Function Measurement*). *GMFM* је стандардизована опсервациона скала намењена мерењу промена у грубим моторичким функцијама током времена код деце са ЦП. Развијена је за примену у клиничке и истраживачке сврхе. Дизајнирана је тако да процени колико задатака дете може самостално да изведе, док се квалитет показаних активности не узима у обзир. *GMFM* се састоји од 88 задатака који су груписани у пет различитих области грубог моторичког развоја: А) лежање и окретање; Б) седење; В) пузање и клечање; Г) стајање; Д) ходање, трчање и скакање. Очекује се да свих 88 задатака (100%) може да изведе петогодишње дете нормалног моторичког развоја. Коначан скор након израчунавања добија се у процентима [8].

Спастицитет је процењиван према модификованој Ешвортовој (*Ashworth*) скали (MAC) [9].

За процену кардиореспираторне издржљивости коришћене су СФ и VO_{2max} . СФ и VO_{2max} мерени су у стању мировања, при произвољној брзини ходања и при максималној брзини ходања.

Статистичка обрада

Дескриптивни подаци су приказани као средња вредност са стандардном девијацијом. Тест ANOVA за поновљена мерења је коришћен за упоређивање измерених вредности испитиваних параметара, а вредност p мања од 0,05 сматрала се статистички значајном. За статистичку обраду података коришћен је статистички програм SPSS, верзија 13.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

РЕЗУЛТАТИ

Од 19 деце која су завршила програм било је десет дечака и девет девојчица. Најмлађе дете имало је 6,2 године, а најстарије 12 година. Просечан узраст деце био је $8,92 \pm 2,14$ година.

Једностран ЦП (спастична хемипареза) утврђена је код десеторо деце, а обострана ЦП (спастична парапареза) код деветоро деце. Сва деца су била самостално покретна: осморо деце без помагала (ниво *GMFCS I*), шесторо деце без помагала (ниво *GMFCS II*), док се петоро деце кретало помоћу ходалица и ортозе (ниво *GMFCS III*).

У табели 1 приказане су вредности *GMFM* скорa у процентима три месеца пре почетка третмана (*GMFM I*),

Табела 1. Моторичко функцијско стање (*GMFM* скор)**Table 1.** Gross motor functions (*GMFM* score)

<i>GMFM</i> скор GMFM score	Средња вредност (<i>SD</i>) Mean value (<i>SD</i>)
1 – пре третмана 1 – baseline	80.24 (15.6)
2 – пре третмана 2 – baseline	80.22 (15.6)
3 – после третмана 3 – after treatment	86.21 (13.3)

1 vs 2: $p>0.05$; 1 vs 3: $p<0.05$; 2 vs 3: $p<0.05$ *SD* – стандардна девијација*SD* – standard deviation**Табела 2.** Ниво спастичитета (Ешвортов скор)**Table 2.** Spasticity level (Ashworth score)

Ешвортов скор Ashworth score	Средња вредност (<i>SD</i>) Mean value (<i>SD</i>)
1 – пре третмана 1 – baseline	3.2 (0.86)
2 – пре третмана 2 – baseline	3.2 (0.86)
3 – после третмана 3 – after treatment	1.9 (0.78)

1 vs 2: $p>0.05$; 1 vs 3: $p<0.01$; 2 vs 3: $p<0.01$ **Табела 3.** Срчана фреквенција**Table 3.** Heart rate

Срчана фреквенција Heart rate	Средња вредност (<i>SD</i>) Mean value (<i>SD</i>)		
	При мировању In rest	При произвољној брзини ходања Self-selected walking speed	При максималној брзини ходања Maximal walking speed
1 – пре третмана 1 – baseline	99.4 (6.9)	140.6 (10.9)	169.4 (12.3)
2 – пре третмана 2 – baseline	97.9 (4.2)	139.6 (10.3)	167.5 (10.7)
3 – после третмана 3 – after treatment	86.5 (4.4)	126.7 (11.0)	149.4 (11.3)
p (1 vs 2)	>0.05	>0.05	>0.05
p (1 vs 3)	<0.01	<0.001	<0.001
p (2 vs 3)	<0.01	<0.001	<0.001

Табела 4. Аеробни капацитет (VO_{2max})**Table 4.** Aerobic capacity (VO_{2max})

VO_{2max} (ml/kg/min)	Средња вредност (<i>SD</i>) Mean value (<i>SD</i>)		
	При мировању In rest	При произвољној брзини ходања Self-selected walking speed	При максималној брзини ходања Maximal walking speed
1 – пре третмана 1 – baseline	7.2 (1.3)	16.2 (3.3)	28.5 (4.9)
2 – пре третмана 2 – baseline	7.2 (1.2)	16.3 (3.2)	28.6 (4.9)
3 – после третмана 3 – after treatment	9.8 (1.4)	20.1 (3.9)	36.8 (5.7)
p (1 vs 2)	>0.05	>0.05	>0.05
p (1 vs 3)	<0.01	<0.001	<0.001
p (2 vs 3)	<0.01	<0.001	<0.001

пет дана пре почетка третмана (*GMFM* 2) и по завршетку програма (*GMFM* 3). Вредност скорa *GMFM* 1 била је 80,24% и није се статистички значајно разликовала од вредности *GMFM* 2, која је износила 80,22% ($p=1,00$). Вредност *GMFM* 3 скорa била је 86,21% и статистички се значајно разликовала како од *GMFM* 1 ($p=0,002$), тако и од *GMFM* 2 ($p=0,002$).

У табели 2 приказане су вредности Ешвортовог скорa добијене такође три месеца пре почетка третмана (Ешворт 1), пет дана пре почетка третмана (Ешворт 2) и по завршетку програма (Ешворт 3). Средња вредност Ешвортовог скорa 1 и 2 била је иста – 3,21, док је вредност Ешвортовог скорa 3 била 1,95 и статистички се значајно разликовала од друга два ($p<0,001$).

У табели 3 приказане су средње вредности СФ у стању мировања, при произвољно изабраној брзини ходања и при максималној брзини ходања. Мерење је такође вршено три пута у већ наведеним периодима. Није утврђена статистички значајна разлика у вредностима СФ при мировању и кретању на првом и другом мерењу, али су се вредности СФ после третмана статистички значајно разликовале у односу на прва два мерења ($p<0,001$).

У табели 4 приказане су средње вредности VO_{2max} добијене у стању мировања, при произвољно изабраној брзини ходања и при максималној брзини ходања. Мерење је такође вршено три пута. Није утврђена статистички значајна разлика у вредностима VO_{2max} при мировању

и кретању на првом и другом мерењу, али су се вредности овог параметра после третмана статистички значајно разликовале у односу на прва два мерења ($p < 0,001$).

ДИСКУСИЈА

Резултати овог истраживања показали су да дванаестонедељни хидрокинезитерапијски третман позитивно утиче на моторичко функцијско стање деце са ЦП. Дошло је до повећања *GMFM* скорa за око 6%. Побољшање се најчешће односило на области Г (стајање) и Д (ходање, трчање, скакање). У радовима других аутора значајно повећање *GMFM* скорa забележено је у истраживањима где је хидротерапија примењивана најмање два пута недељно барем десет недеља.

У истраживањима која су трајала краће од осам недеља није било значајних измена вредности *GMFM* скорa [10]. Из овога се може закључити да ефикасност хидрокинезитерапије зависи од њеног трајања и континуитета примене. Још, међутим, не постоји сагласност о оптималном укупном трајању хидрокинезитерапијског третмана, о оптималном трајању појединачног третмана, нити о томе колико често треба примењивати овакав третман. У литератури се најчешће наводи укупно трајање од шест до 14 недеља, трајање појединачне сесије од 30 до 60 минута, два-три пута недељно. Такође не постоји одређен став о томе да ли вежбе у води треба изводити групно или појединачно [11]. У нашем раду користили смо индивидуални третман јер се њиме постиже боља контрола болесника при извођењу одређеног покрета. Код групних вежби таква контрола није могућа, иако с друге стране, ова врста вежби подстиче социјализацију и такмичарски дух [12].

Наши резултати су показали да хидрокинезитерапијски третман у топлој води (32–34°C) позитивно утиче на смањење повишеног тонуса мишића код деце са спастичним обликом ЦП, што је у складу с налазима других аутора [4, 5, 10]. Код свих испитаника значајно се побољшао аеробни капацитет (VO_2max) и смањила СФ, како у стању мировања, тако и при оптерећењу, што указује на позитивно дејство вежби у води на кардиореспираторну издржљивост, а тиме и на општу физичку кондицију и здравствено стање болесника. Позитивно дејство хидрокинезитерапије на кардиореспираторну издржљивост деце са ЦП, Дауновим синдромом и менталном ретардацијом доказано је малобројним објављеним радовима у странијој литератури [5, 11, 13].

Хидрокинезитерапија има позитивно дејство и често се примењује у лечењу особа с различитим болним синдромима, реуматским стањима, анемијом, аутизмом, Ретовим (*Rett*) синдромом, Прадер–Вилијевим (*Prader–Willi*) синдромом и другим обољењима, о чему су објављени подаци на малом узорку испитаника, углавном прикази болесника [14–18]. У доступној литератури мало је студија које се баве применом хидрокинезитерапије код деце с различитим облицима

физичког хендикепa и ЦП. У њима се наглашава да циљ хидрокинезитерапије код ове деце није само терапијски (смањити тонус и повећати функцијску способност), већ и психосоцијални (побољшати квалитет живота, социјализацију и комуникацију, анимирати децу с хендикепом да се баве спортом у слободно време). Деца с различитим врстама физичког хендикепa нису довољно физички активна у свакодневним активностима, што негативно утиче не само на квалитет живота, већ и на њихово опште здравствено стање. Вежбе и боравак у води омогућавају да се ова деца укључе у физичку активност без опасности од повреда и предозирања, на атрактиван и забаван начин [19–22].

Недостатак овог истраживања је непостојање контролне групе, што се може оправдати чињеницом да је хетерогеност клиничких фенотипова најупечатљивије обележје ЦП, те да је као алтернативно решење вршено двоструко мерење параметара пре студије у размаку од три месеца, да би се утврдила њихова спонтана променљивост или евентуалне промене у вези с растом, развојем и утицајем околине болесника. Недостатак истраживања се огледа и у непостојању одговарајућег валидног стандардизованог упитника за испитивање квалитета живота деце са ЦП на матерњем језику, који би нам показао колико хидротерапија, адаптивно пливање и бављење спортом у води утичу на емоционално, друштвено и психолошко стање деце са ЦП. Током истраживања запазили смо да је боравак у води веома атрактиван за ову децу, да она врло лако прихватају овај облик терапије, што позитивно утиче на њихово самопоуздање. Како нема одговарајућег теста на нашем језику, ово наше запажање, нажалост, не може се са сигурношћу потврдити.

ЗАКЉУЧАК

Хидрокинезитерапијски третман деце са ЦП позитивно утиче на њихово моторичко функцијско стање у виду побољшања моторичких функција, посебно при стајању и ходању, као и на побољшање држања, равнотеже и координације покрета. Физичка активност у топлој води смањује спастичитет деце са спастичним обликом ЦП, што олакшава извођење разних покрета. Хидрокинезитерапијски третман позитивно делује и на кардиореспираторну издржљивост ове деце, јер нормализује рад срца и повећава капацитет плућа.

Потребно је урадити истраживање на већем броју деце с различитим облицима физичког хендикепa, како би се хидрокинезитерапија уврстила не само у редован терапијски протокол, већ и као облик спортске активности за децу с моторичким сметњама било које врсте.

НАПОМЕНА

Овај рад је урађен у оквиру пројекта 175092 Министарства за науку и технолошки развој Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wilson Jones M, Morgan E, Shelton J, Thorogood C. Cerebral palsy: introduction and diagnosis. *J Pediatr Health Care*. 2007; 21:146-52.
2. Getz M. Aquatic interventions in children with neuromotor impairments. [dissertation]. Tel Aviv: The Kibuzzim College of Education and Dance; 2006.
3. Hutzler Y, Chacham A, Bergman U, Szeinberg A. Effects of movement and swimming program on vital capacity and water orientation skills of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1998; 40:176-81.
4. Hanlon J, Hines M. Aquatic therapy. In: Freeman M. *Physical Therapy of Cerebral Palsy*. New York: Springer; 2007. p.351-8.
5. Getz M, Hutzler Y, Vermeer A. Effect of aquatic interventions in children with neuromotor impairments: a systematic review of the literature. *Clin Rehabil*. 2006; 20:927-36.
6. Prins JH. Aquatic rehabilitation. *Serb J Sports Sci*. 2009; 3(2):45-51.
7. Getz M, Hutzler Y, Vermeer A. The relationship between aquatic independence and gross motor function in children with neuro-motor impairments. *Adapt Phys Activ Q*. 2006; 23:339-55.
8. Russel DJ, Rosenbaum PL, Avery LM, Lane M. *Gross Motor Function Measure (GMFM-66 & GMFM-88) User's Manual*. Hamilton: MacKeith Press; 2002.
9. Mutlu A, Livanelioglu A, Gunel MK. Reliability of Ashworth and Modified Ashworth scales in children with spastic cerebral palsy. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008; 9:44.
10. Chrysagis N, Douka A, Nikopoulos M, Apostolopoulou F, Koutsouki D. Effects of an aquatic program on gross motor function of children with spastic cerebral palsy. *JBE*. 2009; 5(2):13-25.
11. Fragala-Pinkham M, Haley S, O'Neil M. Group aquatic aerobic exercise for children with disabilities. *Dev Med Child Neurol*. 2008; 50:822-7.
12. Kelly M, Darrah J. Aquatic exercise for children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2005; 47:838-42.
13. Fragala-Pinkham M, O'Neil M, Haley S. Summative evaluation of a pilot aquatic exercise program for children with disabilities. *Disabil Health J*. 2010; 3:162-70.
14. Bender T, Karagulle Z, Balint G, Gutenbrunner C, Balint PV, Sukenik S. Hydrotherapy, balneotherapy, and spa treatment in pain management. *Rheumatol Int*. 2005; 25:220-4.
15. Epps H, Ginnelly, Utley M, Southwood T, Gallivan S, Sculpher M, et al. Is hydrotherapy cost-effective? A randomised controlled trial of combined hydrotherapy programmes compared with physiotherapy land techniques in children with juvenile idiopathic arthritis. *Health Technol Assess*. 2005; 9(39):iii-iv, ix-x, 1-59.
16. Tinti G, Somera J, Valente F, Domingous C. Benefits of kinesiotherapy and aquatic rehabilitation on sickle cell anemia. A case report. *Genet Mol Res*. 2010; 9(1):360-4.
17. Yilmaz I, Yanardag M, Birkan B, Bumin G. Effects of swimming training on physical fitness and water orientation in autism. *Pediatr Int*. 2004; 46:624-6.
18. Bumin G, Uyanik M, Yilmaz I, Kayihan H, Topcu M. Hydrotherapy for Rett syndrome. *J Rehabil Med*. 2003; 35:44-5.
19. Fragala-Pinkham MA, Dumas HM, Barlow CA, Pasternak A. An aquatic physical therapy program at a pediatric rehabilitation hospital: a case series. *Pediatr Phys Ther*. 2009; 21:68-78.
20. Rimmer J, Rowland J. Physical activity for youth with disabilities: a critical need in an underserved population. *Dev Neurorehabil*. 2008; 11(2):141-8.
21. Majnemer A, Shevell M, Law M, Birnbaum R, Chilingaryan G, Rosenbaum P, et al. Participation and enjoyment of leisure activities in school-aged children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2008; 50:751-8.
22. Law M, King G, King S, Kertoy M, Hurley P, Rosenbaum P, et al. Patterns of participation in recreational and leisure activities among children with complex physical disabilities. *Dev Med Child Neurol*. 2006; 48:337-42.

Aquatic Exercise in the Treatment of Children with Cerebral Palsy

Lidija Dimitrijević^{1,2}, Bojko Bjelaković^{1,3}, Milica Lazović¹, Ivona Stanković^{1,2}, Hristina Čolović², Mirjana Kocić^{1,2}, Dragan Zlatanović²

¹Medical Faculty, University of Niš, Niš, Serbia;

²Physical Medicine and Rehabilitation Clinic, Clinical Center of Niš, Niš, Serbia;

³Pediatric Clinic, Clinical Center of Niš, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction Aquatic exercise is one of the most popular supplementary treatments for children with neuro-motor impairment, especially for cerebral palsy (CP). As water reduces gravity force which increases postural stability, a child with CP exercises more easily in water than on land.

Objective The aim of the study was to examine aquatic exercise effects on gross motor functioning, muscle tone and cardiorespiratory endurance in children with spastic CP.

Methods The study included 19 children of both sexes, aged 6 to 12 years, with spastic CP. They were included in a 12-week aquatic exercise program, twice a week. Measurements of GMFM (Gross Motor Function Measurement), spasticity (MAS – Modified Ashworth Scale), heart rate (HR) and maximal oxygen consumption (VO₂max) were carried out before and after treatment. The measurement results were compared before and after treatment.

Results GMFM mean value before therapy was 80.2% and statistically it was significantly lower in comparison to the same value after therapy, which was 86.2% ($p < 0.05$). The level of spasticity was considerably decreased after therapy; the mean value before treatment was 3.21 according to MAS, and after treatment it was 1.95 ($p < 0.001$). After treatment there was a statistically significant improvement of cardiorespiratory endurance, i.e., there was a significant decrease in the mean value of HR and a significant increase of VO₂max ($p < 0.001$).

Conclusion Aquatic exercise program can be useful in improving gross motor functioning, reducing spasticity and increasing cardiorespiratory endurance in children with spastic CP.

Keywords: aquatic exercise; cerebral palsy; spasticity; motor functions; cardiorespiratory endurance

Seroprevalence Study in Vojvodina (Serbia) Following 2009 Pandemic Influenza A(H1N1)V

Vladimir Petrović¹, Zorica Šeguljev¹, Jasminka Nedeljković², Miodjub Ristić¹

¹Centre for Disease Control and Prevention, Institute of Public Health of Vojvodina, Novi Sad, Serbia;

²Institute of Vaccines, Virology and Sera "Torlak", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction The seroprevalence study was performed in Vojvodina during May and June 2010 in order to assess the effects of the 2009 pandemic influenza A(H1N1)v epidemic on herd immunity. It was a part of the Serbian Ministry of Health funded nationwide study.

Objective Prevalence of antibodies against 2009 pandemic influenza A(H1N1)v was determined in a 1% sample of the population monitored for influenza-like illness and acute respiratory infections in Vojvodina through sentinel surveillance system.

Methods The study sample involved a total of 1004 inhabitants of Vojvodina. The control group consisted of randomly selected and age-adjusted 1054 sera collected in the pre-pandemic period. Sera were tested by the reaction of hemagglutination inhibition using influenza A/California/7/2009 (H1N1) antigen in dilution from 1:8 to 1:256. Antibody titers $\geq 1:32$ and $\geq 1:8$ were considered protective and diagnostic, respectively.

Results The differences between control and study sera in all age groups were significant for both diagnostic $\geq 1:8$ and protective titres $\geq 1:32$ of hemagglutination inhibition antibodies (chi square test, $p < 0.001$). The highest percentage of seropositive subjects was registered in the age group 15-19 years followed by children aged 5-14 years. Both diagnostic and protective titres were about twice higher in the vaccinated as compared to the non-vaccinated group. There were no statistically significant differences in seroprevalence between seven districts of Vojvodina.

Conclusion The 2009 pandemic influenza A(H1N1)v epidemic significantly influenced the herd immunity in our population regardless of low immunization coverage with highest immunity levels in adolescents aged 15-19 years and with similar herd immunity levels in all the regions in the province six months after the outbreak.

Keywords: epidemiology; influenza; antibody prevalence

INTRODUCTION

First cases of 2009 pandemic influenza A(H1N1) were imported in Vojvodina on 24th June, 2009 [1]. During the summer of 2009, a total of 123 cases were registered, most of whom were associated with the EXIT International Music Festival [1, 2].

The winter wave of pandemic influenza began in late October 2009 among high school students returning from school organized visits to Prague, Vienna and Bratislava. Epidemiological investigation showed that majority of students had a mild acute respiratory illness and did not seek medical attention. Only a few cases visited a physician and were classified as having an acute viral respiratory infection. The epidemic peaked in mid-December 2009 and was over by the end of 2009.

Immunization campaign with a monovalent vaccine started on 17th December, after the peak of epidemic, and lasted two months. Immunization coverage in Vojvodina was low, below 3% of the general population and around 10% of the target population [3].

OBJECTIVE

The seroprevalence study was performed in order to assess effects of the 2009 pandemic influenza A(H1N1)v epidemic on herd immunity. It was a part of the Serbian Ministry of Health funded na-

tionwide study. Prevalence of antibodies against the 2009 pandemic influenza A(H1N1)v was determined in a 1% sample of the population that was monitored for Influenza Like Illness (ILI) and Acute Respiratory Infections (ARI) through the sentinel surveillance system in Vojvodina.

METHODS

Sentinel Surveillance on Influenza Like Illness and Acute Respiratory Infections

Sentinel surveillance in Vojvodina first started in the season 2004/05 and closely resembled the Slovenian surveillance program [4]. During the season 2009/10 it was conducted from September 2009 to September 2010. There were 103 sentinel physicians, either general practitioners or pediatricians from 19 health centers covering municipalities with more than 30,000 inhabitants. From the total population of Vojvodina of 2,031,992 according to the 2002 census, 5.1% or 102,723 were monitored.

Size and selection of the sample and control group

The study comprised all seven Vojvodina districts and was conducted by the Centre for

Correspondence to:

Vladimir PETROVIĆ
Institute of Public Health of
Vojvodina
Futoška 121, 21000 Novi Sad
Serbia
vladimir.petrovic@izjzv.org.rs

Disease Control and Prevention of the Institute of Public Health of Vojvodina and Institute of Virology, Vaccines and Sera "Torlak", Belgrade.

Proportional age stratified sampling was applied to cover around 1% of the population under sentinel surveillance. Age groups tracked by sentinel physicians for cases of ILI and ARI were as follows: 0-4, 5-14, 15-64, and 65+ years.

Dates of sampling for each sentinel physician were determined by investigators. On that day sentinel physicians were requested to offer their patients to participate in the research. Those who opted to comply were offered more detailed explanations and signed an informed consent. Patients were approached as they showed up till the number of subjects previously determined in each stratum was reached. All sera were coded and laboratory personnel analyzed them blindly.

Samples were collected in May and June 2010. Total of 1004 samples were obtained (0.05% of the total population of Vojvodina), representing 0.98% of the population monitored by sentinel surveillance.

Control samples originated from the sera bank in the Institute "Torlak" and consisted of randomly selected and age-adjusted 1054 sera collected in the pre-pandemic period, during 2008 and early 2009. Formally, matching was not ideal, since control sera did not come only from Vojvodina, but from all over Serbia. However, apart from mere convenience, our approach was based on two assumptions: a) pre-pandemic rates were low, and b) at that time, the seroprevalence was similar in the whole region (Table 1).

Methods were approved by the Ethical Board of the Institute of Public Health of Vojvodina.

Serologic testing

Sera were tested in the Institute Torlak by the hemagglutination inhibition (HI) reaction using influenza A/California/7/2009 (H1N1) antigen. All sera were processed before the testing in order to remove non-specific inhibitors (RDE(II) "SEIKEN") and non-specific hemagglutinins (turkey red cells). They were tested in dilution from 1:8 to 1:256. Antibody titres $\geq 1:32$ and $\geq 1:8$ were considered protective and diagnostic, respectively [5].

Statistical analysis

The results are presented as frequencies with 95% confidence intervals (CI). Overall, as well as within districts and age groups differences were tested by χ^2 test. Statistical package SPSS14 for Windows was used. Since the study was conducted three months after the immunization campaign, seroprevalence was also analyzed by immunization status of the subjects.

RESULTS

Both diagnostic and protective titres were several times higher in the study group, as compared to the control group. The differences between control (pre-pandemic) and study (post-pandemic) sera for all age groups were significant for both HI titres $\geq 1/8$ and $\geq 1/32$ (chi square test, $p < 0.001$) (Table 2).

The highest percentages of subjects with diagnostic and protective titres were registered in the age group 15-19 years followed by children aged 5-14 years for both study and control sera. Seroprevalence of diagnostic and protective titres was decreasing towards youngest and oldest age groups with the lowest values registered in the age group 65 and over.

Table 1. Population under sentinel surveillance, study and control group by age

Age group (years)	Number of patients (%)		
	Population under sentinel surveillance	Study group	Control group
0-4	9800 (9.5)	80 (8.0)	104 (9.9)
5-14	17525 (17.1)	175 (17.4)	175 (16.6)
15-19	5114 (5.0)	57 (5.7)	55 (5.2)
20-64	42879 (41.7)	426 (42.4)	604 (57.3)
65+	27405 (26.7)	266 (26.5)	116 (11.0)
Total	102723 (100.0)	1004 (100.0)	1054 (100.0)

Table 2. Antibody titres against 2009 pandemic influenza A(H1N1)v in sera of the study and control group by age

Titre HI	Age group (years)	Control group			Study group			p
		Number of subjects	Number of positives (%)	95% CI	Number of subjects	Number of positives (%)	95% CI	
$\geq 1/8$	0-4	104	2 (1.9)	-0.7-4.6	80	33 (41.3)	30.5-52.0	<0.001
	5-14	175	10 (5.7)	2.3-9.2	175	115 (65.7)	58.7-72.7	
	15-19	55	24 (43.6)	30.5-56.7	57	45 (78.0)	68.4-89.5	
	20-64	604	78 (12.9)	10.2-15.6	426	141 (33.1)	28.6-37.6	
	65+	116	10 (9.5)	4.2-14.8	266	70 (26.3)	21.0-31.6	
	Total	1054	125 (11.9)	9.9-13.8	1004	404 (40.2)	37.2-43.3	
≥ 32	0-4	104	1 (1.0)	-0.9-2.8	80	31 (38.8)	28.1-49.4	<0.001
	5-14	175	0 (0.0)	0.0-0.0	175	94 (53.7)	46.3-61.1	
	15-19	55	11 (20.0)	9.4-30.6	57	36 (63.2)	50.6-75.7	
	20-64	604	7 (1.2)	0.3-2.0	426	73 (17.1)	13.6-20.7	
	65+	116	1 (0.9)	-0.8-2.5	266	25 (9.4)	5.9-12.9	
	Total	1054	20 (1.9)	1.1-2.7	1004	259 (25.8)	23.1-28.5	

HI – hemagglutination inhibition; CI – confidence interval; p – probability

Table 3. Antibody titres against 2009 pandemic influenza A(H1N1)v in sera samples of vaccinated and unvaccinated subjects

Vaccination status of subjects	Number of subjects	Number (%)	
		Titre HI $\geq 1/8$	Titre HI $\geq 1/32$
Vaccinated	111	85 (76.6)	52 (46.9)
Unvaccinated	878	315 (35.9)	205 (23.4)
Unknown	15	4 (26.7)	2 (13.3)
Total	1004	404 (40.2)	259 (25.8)

The differences between groups were significant for both fractions with HI titres $\geq 1/8$ and $\geq 1/32$ (chi square test, $p < 0.001$).

Table 4. Antibody titres against 2009 pandemic influenza A(H1N1)v by districts in Vojvodina

District	Number of subjects	Titre HI $\geq 1/8$		Titre HI ≥ 32	
		Number (%)	95% CI	Number (%)	95% CI
South Bačka	332	146 (44.0)	38.6–49.3	101 (30.4)	25.5–35.4
South Banat	123	49 (39.8)	31.2–48.5	32 (26.0)	18.3–33.8
North Bačka	115	44 (38.3)	29.4–47.1	24 (20.9)	13.4–28.3
North Banat	45	18 (40.0)	25.7–54.3	14 (31.1)	17.6–44.6
Middle Banat	86	31 (36.1)	25.9–46.2	17 (19.8)	11.4–28.2
Srem	176	58 (33.0)	26.0–39.9	35 (19.9)	14.0–25.8
West Bačka	127	58 (45.7)	37.0–54.3	36 (28.4)	20.5–36.2
Total	1004	404 (40.2)	37.2–43.3	259 (25.8)	23.1–28.5

The differences between the districts were not significant either for fractions with HI titres $\geq 1/8$ ($\chi^2=4.89$; $p=0.56$), or $\geq 1/32$ ($\chi^2=8.24$; $p=0.22$).

When immunization status was checked, there were 111 participants who received monovalent vaccine 5 to 6 months before sampling. Both diagnostic (46.9% vs. 23.4%) and protective titres (76.6% vs. 35.9%) were about twice higher in the vaccinated, as compared to the non-vaccinated group with highly statistically significant differences (Table 3).

There were no statistically significant differences in seroprevalence between seven districts in Vojvodina. The highest protective titres were registered in North Banat and South Bačka districts, and the highest diagnostic titres in West Bačka and South Bačka districts (Table 4).

DISCUSSION

Six months after the epidemic influenza A(H1N1)v in Vojvodina, every 4th subject had protective antibody titre. The data for 1054 pre-pandemic serum samples showed that there was a low frequency (1.9%) of pre-existing protective antibodies to the pandemic influenza virus A(H1N1)v with the highest frequency (20.0%) in adolescents (15–19 years). The number of subjects in this age group was several times lower than in other age groups and it might have influenced the result. In general, the nature of pre-existing antibodies reactive to the pandemic virus in all age groups, including the youngest, is unclear and needs further investigation.

It is complicated to compare the results with other seroepidemiological studies of influenza A(H1N1) virus. Studies were implemented during different phase of the pandemic, before or after immunization campaign and with different immunization coverage. Different tests (microneutralization test or hemagglutination inhibition test) and different cut-off values to represent positive results also make comparisons difficult.

A study in Finland on 1000 samples collected in the pre pandemic period from persons born between 1909 and 2005 confirmed the presence of antibodies and cross-protective immunity especially in elderly. It showed that 96% of the 1909–1919 cohort had antibodies in diagnostic titre and 55.6% had protective antibody titre. The percentage of positive samples decreased in the 1920–1929 and 1930–1939 cohorts, while in younger individuals protective antibodies were almost not detected at all [6]. A study in Norway on 689 samples collected in August 2008 showed that the highest frequency pre-existing protective antibodies to the pandemic influenza virus was seen in people of over 80 years of age (4.8%) but higher titre was also seen in ages 10–19 years (1.8%) and 20–29 years (3.9%) [7]. Another study concluded that cross reacting antibodies were not a result of earlier vaccinations since vaccines do not induce cross reacting antibodies [8]. The pre-existing antibodies at titres correlating with protection in adolescents and young adults suggest further investigation [7].

Initial studies from Mexico [9], USA [10], and later from Europe [11], as well as countries in the Southern Hemisphere [12, 13] showed that the disease affected children, young adults and population younger than 65 years of age. The seroprevalence study in Vojvodina confirms that most intensive spread of the epidemic occurred in school age children probably due to the fact that school collectives contribute to easier spread of respiratory infections including influenza [14]. Similar findings were determined in Norway, England and USA where the highest percentage of samples with protective titre was detected in the younger age groups 5–14 years or in the age group 10–19 years [7, 15, 16]. In Vojvodina the lowest seroprevalence of protective antibodies was registered in the oldest cohort and it showed that elderly need to be vaccinated for the following influenza seasons.

Serologic study in November and December 2009, after the second epidemic wave, showed that 21% of population

in Pittsburgh was infected and developed immunity to the 2009 pandemic influenza A(H1N1)v [15]. The serological study in Norway on samples collected before the epidemic started, during the early phase and after the main epidemic wave and vaccination campaign showed rise in prevalence of antibodies at protective titres from 3.2 (August 2009) to 44.9% (January 2010) [7].

The serologic study in Vojvodina showed that after the pandemic season and immunization campaign 25.8% of subjects had protective antibody titre, with the largest portion as the consequence of the epidemic. Due to the fact that immunization campaign started after the peak of the epidemic it is not possible to exclude the previous existence of naturally acquired immunity in the group of vaccinated subjects. However, in the group of unvaccinated subjects, antibody prevalence followed the findings for the whole study group regarding the detectable (40.2% vs. 35.9%) and protective antibody titre (25.8% vs. 23.4%).

Limitation of our study was four times higher percentage of vaccinated subjects in the sample than officially recognized. Immunization coverage in Vojvodina as in the rest of Serbia was low (3% of general population or 10% of the target population of 1,500,000). The majority of immunized individuals were those with a chronic illness who usually seek medical attention more frequently [3]. That may be the reason why vaccinated subjects were more represented in the sample.

A seroprevalence study in England on 1954 samples collected in August and September 2009, after the first epidemic wave showed geographic differences in the epidemic spread within the country [16]. These differences were explained as the consequences of population density and structure and not as differences in the transmission of influenza virus. However, in four towns in Scotland geographical differences were observed after the second wave of the epidemic [17]. Our study showed that there were no significant differences between the districts. Similarly, there were no significant differences in seroprevalence observed between Australian states in a study on blood donors, although the ability to detect minor variations was limited by the sample size [18].

REFERENCES

1. Ristić M, Šeguljev Z, Nedeljković J, Ilić S, Injac D, Djekić J. Importovanje i širenje pandemijskog virusa influenza A(H1N1) u Autonomnoj Pokrajini Vojvodini u predsezonskom periodu. *Med Pregl.* 2010; 63(7-8):502-5.
2. Loncarevic G, Payne L, Kon P, Petrovic V, Dimitrijevic D, Knezevic T, et al. Public health preparedness for two mass gathering events in the context of pandemic influenza (H1N1) 2009 – Serbia, July 2009. *Euro Surveill.* 2009; 14(31):pii=19296.
3. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Posebna radna grupa za implementaciju plana aktivnosti pre i u toku pandemije gripa. Analiza epidemije pandemijskog gripa A(H1N1) u Republici Srbiji u sezoni 2009/2010. Available from: <http://www.batut.org.rs/download/gripa/Analiza%20epidemije%20pandemijskog%20gripa%202009-2010.pdf>.
4. Institut za varovanje zdravja Republike Slovenije. Gripi podobna bolezen in akutni respiratorni infekti v sezoni 1999/2000. Available from: http://www.ivz.si/?ni=165&pi=5&_5_Filename=1659.pdf&_5_Mediald=1659&_5_AutoResize=false&pi=165-5.3.
5. Hobson D, Curry RL, Beare AS, Ward-Gardner A. The role of serum haemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *J Hyg (Lond).* 1972; 70:767-77.
6. Ikonen N, Strengell M, Kinnunen L, Österlund P, Pirhonen J, Broman M, et al. High frequency of cross-reacting antibodies against 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus among the elderly in Finland. *Euro Surveill.* 2010; 15(5):pii=19478.
7. Waalen K, Kilander A, Dudman SG, Krogh GH, Aune T, Hungnes O. High prevalence of antibodies to the 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus in the Norwegian population following a major epidemic and a large vaccination campaign in autumn 2009. *Euro Surveill.* 2010; 15(31):pii=19633.
8. Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med.* 2009; 361:1945-52.
9. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Van Kerkhove MD, Hollingsworth TD, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science.* 2009; 324(5934):1557-61.
10. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med.* 2009; 360(25):2605-15.

CONCLUSION

Seroprevalence study enables a more complete picture on epidemic occurrence of the influenza A (H1N1) virus and provides additional valuable information for national influenza prevention program.

The 2009 pandemic influenza A(H1N1)v epidemic significantly influenced the herd immunity in our population leading to the highest immunity levels in adolescents 15-19 years of age six months after the outbreak regardless of low immunization coverage.

Epidemic of 2009 pandemic influenza A(H1N1)v affected all the regions in the province with similar herd immunity levels.

Results of this seroprevalence study as well as studies performed in other countries represent additional scientific evidence confirming occurrence of an influenza A(H1N1)v pandemic.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank all sentinel physicians engaged in sentinel surveillance in the province for timely sample and data collection; all laboratory personnel from primary health care centers in Vojvodina for quality work in sample management; all laboratory personnel from Influenza laboratory of Institute Torlak for quality work in preparing and testing the samples; all epidemiologists from IPH in Vojvodina for quality work as district project coordinators.

We especially thank Professor Zoran Radovanović for expert inputs in preparations of this manuscript.

NOTE

This study was financially supported by the Ministry of Health of the Republic of Serbia and represents a part of the nationwide study.

11. ECDC working group on influenza A(H1N1)v. Preliminary analysis of influenza A(H1N1)v individual and aggregated case reports from EU and EFTA countries. *Euro Surveill.* 2009; 14(23):pii=19238.
12. Baker MG, Wilson N, Huang QS, Paine S, Lopez L, Bandaranayake D, et al. Pandemic influenza A(H1N1)v in New Zealand: the experience from April to August 2009. *Euro Surveill.* 2009; 14(34):pii=19319.
13. Kelly H, Grant K. Interim analysis of pandemic influenza (H1N1) 2009 in Australia: surveillance trends, age of infection and effectiveness of seasonal vaccination. *Euro Surveill.* 2009; 14(31):pii=19288.
14. Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R, et al. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med.* 2008; 5(3):e74.
15. Ross T, Zimmer S, Burke D, Crevar C, Carter D, Stark J, et al. Seroprevalence following the second wave of pandemic 2009 H1N1 influenza. Version 2. *PLoS Curr.* 2010; 2:RRN1148.
16. Miller E, Hoschler K, Hardelid P, Stanford E, Andrews N, Zambon M. Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study. *Lancet.* 2010; 375:1100-8.
17. Adamson WE, Maddi S, Robertson C, McDonagh S, Molyneaux PJ, Templeton KE, et al. 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus in Scotland: geographically variable immunity in spring 2010, following the winter outbreak. *Euro Surveill.* 2010; 15(24):pii=19590.
18. McVernon J, Laurie K, Nolan T, Owen R, Irving D, Capper H, et al. Seroprevalence of 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus in Australian blood donors, October – December 2009. *Euro Surveill.* 2010; 15(40):pii=19678.

Студија преваленције антитела у Војводини (Србија) након пандемије грипа А (H1N1)v 2009. године

Владимир Петровић¹, Зорица Шегуљев¹, Јасминка Недељковић², Миољуб Ристић¹

¹Центар за контролу и превенцију болести, Институт за јавно здравље Војводине, Нови Сад, Србија;

²Институт за вирусологију, вакцине и серуме „Торлак“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Студија преваленције антитела изведена је у Војводини током маја и јуна 2010. године, како би се проценили ефекти епидемије изазване пандемијским вирусом грипа А (H1N1)v из 2009. године на имунитет становништва. Студија је била саставни део националне студије коју је финансирао Министарство здравља Републике Србије.

Циљ рада Преваленција антитела против пандемијског вируса грипа А (H1N1)v је утврђивана на једнопроцентном узорку популације праћене сентинелним надзором над обољењима сличним грипу и акутним респираторним инфекцијама у Војводини ради процене имунитета становништва Војводине.

Методе рада Испитивањем су обухваћена 1.004 становника Војводине чији серум је дат на анализу (студијска група). Контролну групу чинио је узорак серума из препандемијског периода 1.054 насумично одабране особе сличног узраста. Серолошко испитивање вршено је реакцијом инхибиције хемаглутинације антигеном вируса грипа А/Калифорнија/7/2009 (H1N1). Серуми су тестирани у разблажењу

од 1:8 до 1:256. Титар антитела у разблажењу већем од 1:32 сматрао се заштитним титром, а у разблажењу већем од 1:8 дијагностичким.

Резултати Утврђена је високо статистички значајна разлика ($p < 0,001$) у преваленцији антитела између студијске и контролне групе, како у дијагностичком ($\geq 1:8$), тако и у заштитном титру ($\geq 1:32$) хемаглутинин-инхибирајућих антитела. Највећи проценат серопозитивних испитаника откривен је у добној групи 15–19 година, а затим у групи 5–14 година. Преваленција антитела и у дијагностичком и у заштитном титру била је два пута већа код вакцинисаних особа у односу на невакцинисане. Није утврђена статистички значајна разлика у серопреваленцији између појединих округа Војводине.

Закључак Утврђен је висок колективни имунитет, без територијалних разлика, према пандемијском вирусу грипа А (H1N1)v из 2009. године упркос слабом обухвату становништва имунизацијом. Највеће вредности су забележене код адолесцената узраста од 15 до 19 година.

Кључне речи: епидемиологија; грип; преваленција антитела

Везиковагиналне фистуле – резултати хируршког лечења током десетогодишњег периода

Милан Радовановић¹, Зоран Џамић^{1,2}, Александар Вуксановић^{1,2}, Томислав Пејчић¹,
Предраг Никић¹

¹Клиника за урологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Везиковагиналне фистуле (ВВФ) су најчешћи и најзначајнији облик уринарних фистула урогинеколошког порекла. Могу имати различиту етиологију. Код највећег броја жена с овим проблемом потребно је хируршко лечење.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се анализирају резултати хируршког лечења болесница са ВВФ у установи терцијарног нивоа здравствене заштите у последњој деценији.

Методе рада Ретроспективном студијом обухваћено је 99 жена са ВВФ које су оперисане на Клиници за урологију Клиничког центра Србије у периоду 2001–2010. године.

Резултати ВВФ су код 74 жене (74,75%) настале после хистеректомије, и то скоро два пута чешће после хистеректомије због бенигног гинеколошког обољења. При хируршкој корекцији примарних ВВФ трансвезикални приступ је примењен код 52 болеснице (52,53%). Рецидиви су решавани трансперитонеалним приступом. Није утврђена значајна разлика у појави рецидива између коришћених приступа у хируршком лечењу примарних фистула. Код чак 93 жене (94%) проблем ВВФ је решен само једном хируршком интервенцијом. Збирно, на 107 интервенција забележено је осам рецидива (7,47%).

Закључак Студија показује да је до ВВФ после хистеректомије дошло код три четвртине оболелих жена, чешће након хистеректомије због бенигне гинеколошке болести. Рано откривање гинеколошких обољења уз правовремено и одговарајуће лечење жена смањује број стања који могу довести до ВВФ. Резултатима хируршког лечења ВВФ можемо бити задовољни, јер је у чак 94% случајева овај проблем решен након само једне хируршке интервенције, али је свакако потребно даље усавршавање.

Кључне речи: везиковагинална фистула; хируршко лечење; хистеректомија

УВОД

Везиковагиналне фистуле (ВВФ) су најчешћи и најзначајнији облик уринарних фистула урогинеколошког порекла. Могу настати различитим механизмима, а њена најзначајнија манифестација је инконтиненција урина (невољно отицање мокраће). По правилу, ВВФ нису опасне по живот, али представљају важан медицински и социјални проблем. Оболеле жене су често деморалисане, депресивне, отуђене у друштву и искључене из важних активности.

Постоји могућност спонтаног затварања (зарастања) фистуле, које се бележи код 17–22% жена с овим проблемом [1, 2]. Ипак, код највећег броја жена са ВВФ потребно је хируршко лечење. Нема јединственог става о томе када треба приступити операцији, нити који хируршки приступ треба применити, али постоје одређени принципи који се морају поштовати. При одређивању времена интервенције треба имати у виду и степен едема и запаљења зидова фистуле, а при хируршком поступку треба обезбедити потпуну одвојеност бешике и вагине, ушивати структуре без тензије и избећи развој инфекције. Лечење треба да буде индивидуално. На сам избор и исход терапије утиче много фактора: од начина настанка и особина саме

фистуле, преко општег стања болеснице, до знања, искуства и вештине хирурга. Уколико се одреди најбоље време и изабере оптималан хируршки поступак, потпуни успех операције неће изостати [3, 4].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се анализирају резултати хируршког лечења болесница са ВВФ у установи терцијарног нивоа здравствене заштите у последњој деценији.

МЕТОДЕ РАДА

Ретроспективном студијом обухваћени су резултати хируршког лечења 99 жена са ВВФ које су оперисане од 1. јануара 2001. до 31. децембра 2010. године на Клиници за урологију Клиничког центра Србије у Београду.

На основу операционог протокола забележена су следећа обележја у одговарајућим модалитетима: старост жена у доба операције (према декадама), интервенција која је претходила настанку фистуле (хистеректомија због бенигног тумора, хистеректомија због малигног тумора, зрачна терапија због основног гинеколошког обољења, царски

Correspondence to:

Milan RADOVANOVIĆ
Daničareva 63, 11000 Beograd
Srbija
milan_950@hotmail.com

рез), локализација фистуле у односу на тригонум бешике (супратригонална, тригонална), величина фистуле (мала – пречника до 10 mm; средња – пречника 10–20 mm; велика – пречника преко 20 mm), врста примењеног хирушког захвата (трансвагинални приступ, трансвезикални приступ, трансперитонеални приступ с интерпозицијом режња оментума, трансперитонеални приступ с интерпозицијом режња перитонеума), исход операције (ако је по вађењу Фолијевог катетера дванаест дана од операције болесница била сува, операција се сматрала успешном; у супротном, настао је рецидив). У случају појаве рецидива, забележени су: број рецидива, врста операције која је довела до рецидива и врста хирушког поступка који је примењен у сузбијању рецидива.

Прикупљени подаци су систематизовани и анализирани применом дескриптивних статистичких метода, χ^2 -теста за категорију таблица контингенције и Фишевог (Fisher) теста.

РЕЗУЛТАТИ

Током посматраног десетогодишњег периода на Клиници за урологију КЦС хируршки је лечена 131 особа због уринарне фистуле. Код 109 оболелих жена (83,21%) дијагностикована је уринарна фистула урогинеколошког порекла, од чега је код 99 жена (90,82%) доказана ВВФ.

Најмлађа испитаница са ВВФ имала је 31 годину, а најстарија 73 године. Просечна старост оболелих жена била је $53,16 \pm 6,83$ године, што указује на нехомогеност групе. ВВФ је најчешће дијагностикована код особа у петој деценији живота.

Код 74 жене (74,75%) ВВФ су настале као последица хистеректомије, од чега код 48 болесница (65%) након хистеректомије због бенигног стања, а код 26 жена (35%) због основног гинеколошког малигног обољења. Код 19 болесница (19,19%) ВВФ је настала после зрачне терапије основне малигне гинеколошке болести, док је код шест оперисаних жена (6,06%) узрок био царски рез.

Међу примарним ВВФ установљене су 32 мале фистуле (32,32%), 48 средњих фистула (48,48%) и 19 великих фистула (19,19%).

Према положају примарне ВВФ у односу на тригонум бешике, утврђено је 68 супратригоналних (68,69%) и 31 тригонална фистула (31,31%).

Код 20 оперисаних болесница (20,20%) примењен је трансвагинални приступ, код 52 жене (52,53%) трансвезикални приступ, а код 27 болесница (27,27%) трансперитонеални приступ. Код свих испитаница код којих је настао рецидив фистуле проблем је решен трансперитонеалним приступом. Од 35 операција трансперитонеалним приступом, у 22 случаја (62,86%) извршена је интерпозиција режња добро васкуларизованог оментума, а у 13 случајева (37,14%) интерпозиција режња паријеталног перитонеума. Због близине фистуле уретералном орифицијуму, при операцији је у девет случајева урађена једнострана, а у два случаја обострана уретероцистонеостомија.

Није регистрован периоперациони морталитет.

Код 93 болеснице (93,93%) проблем ВВФ је успешно решен једном операцијом. Због поновне појаве фистуле, шест жена (6,06%) морало се подвргнути новој операцији. Код две се јавио други рецидив фистуле, који је решен такође хируршки. Збирно, након 107 хируршких интервенција због ВВФ забележено је осам рецидива (7,47%). Није доказана значајна разлика у поновној појави фистуле између три коришћена приступа у иницијалном хируршком лечењу фистула – прва операција: $p_{1-2}=0,43$; $p_{1-3}=0,43$; $p_{2-3}=0,34$.

Код примене трансвагиналног приступа поновна фистула се јавила у 5,0% случајева, код трансвезикалног у 5,7%, а код трансперитонеалног у 7,4% (Табела 1).

ДИСКУСИЈА

Студија је изведена у високоспецијализованој установи и обухваћен је десетогодишњи период, тако да су анализирани подаци знатног броја оболелих жена са ВВФ, чиме је обезбеђено да се резултати студије и на њима засновани закључци могу сматрати валидним. Поређење с подацима из доступне литературе показује да је ово једна од већих студија [1, 2, 5].

Просечна старост испитаница са ВВФ од 53,16 година у сагласности је с налазом Менгове (Meng) и

Табела 1. Појава рецидива код различитих хируршких приступа у лечењу везиковагиналних фистула
Table 1. Recurrence rates of different surgical approaches in the treatment of vesicovaginal fistula

Параметар Parameter	Хируршки приступ Surgical approach			Укупно Total
	Трансвагинални Transvaginal	Трансвезикални Transvesical	Трансперитонеални Transperitoneal	
Примарна операција First operation	1/20 (5.0%)	3/52 (5.7%)	2/27 (7.4%)	6/99 (6.1%)*
Први рецидив First recurrence	-	-	2/6 (33.3%)	2/6 (33.3%)
Други рецидив Second recurrence	-	-	0/2 (0%)	0/2 (0%)
Укупно Total	1/20 (5.0%)	3/52 (5.7%)	4/35 (11.4%)	8/107 (7.5%)

* Ако посматрамо појаву рецидива само након прве хируршке интервенције: $p_{1-2}=0,43$; $p_{1-3}=0,43$; $p_{2-3}=0,34$

* If recurrences after first surgery are only observed: $p_{1-2}=0,43$; $p_{1-3}=0,43$; $p_{2-3}=0,34$

сарадника [6], док је у раду Кортеса (*Cortesse*) и Колоа (*Colau*) [1] забележена нешто већа просечна старост оболелих жена (61 година).

Повреда бешике током вагиналне или трансабдоминалне хистеректомије може да доведе до ВВФ. Сам механизам развоја фистуле није довољно јасан, али је највероватније узрок непрепозната повреда бешике током одвајања бешике од предњег зида вагине или постављање шавова кроз бешику током затварања патрљка вагине. Студијом је утврђено да је три четвртине ВВФ настало као последица хистеректомије. И други аутори су потврдили да је хистеректомија најзначајнији узрок настанка ВВФ (70–89%) [6, 7]. Наша студија је показала да се ВВФ код две трећине жена с овим проблемом јавила након хистеректомије због бенигног стања. Слично су уочили и Хедли (*Hadley*) [8] (54%) и Анђоли (*Angioli*) и сарадници [9] (57%). Насупрот овим резултатима су налази Наруа (*Naru*) и сарадника [10] и Табакова (*Tabakov*) и Славчева (*Slavchev*) [11], у чијим је студијама узрок ВВФ код 58%, односно 61% испитаница била хистеректомија због примарног малигног гинеколошког обољења. Менгова и сарадници [6] установили су збирно да је малигнитет узрок 33% ВВФ.

ВВФ могу да настану као последица преоперационе или постооперационе зрачне терапије малигног гинеколошког обољења, као и неколико недеља, па и десет и више година након зрачења. Могући разлог настанка фистуле у тим случајевима јесте и рецидив основног обољења, те је неопходна биопсија ивица фистуле пре извођења хируршке корекције. Фистуле настале после зрачне терапије су изузетно компликоване за реконструкцију. Студија је показала да је у скоро 20% случајева ВВФ настала као последица зрачне терапије. Француски аутори [1] забележили су 11,5% оваквих фистула. Изузетно малу учесталост од свега 0,42% наводе Емерт (*Emmert*) и Келер (*Köhler*) [12], док су Вијенас (*Viennas*) и сарадници [13] проценили збирну инциденцију оваквих фистула између 1% и 5%. Значајне разлике у учесталости ВВФ насталих као последица зрачне терапије могу се објаснити особинама лечених тумора, али и техничким могућностима за извођење терапије. Код нас се још немали број малигнух гинеколошких обољења открива у узнапредовалом стадијуму болести, а и техника и дозе примењеног зрачења значајно се разликују међу центрима који врше ову врсту лечења. Анализирајући наше податке, треба имати у виду и да је истраживање урађено у високоспецијализованој установи, где се лече особе с најтежим обољењима, а постирадијационе фистуле су, по правилу, најтежи облик ВВФ.

Показано је да је код 6,06% оболелих жена узрок ВВФ био царски рез. Сличне налазе забележио је и Хедли [8], док је у раду Ђатоија (*Jatoi*) и сарадника [5] утврђен много већи проценат оваквих фистула (31,25%).

ВВФ настале после вагиналног порођаја врло су ретке у развијеним земљама. Студијом нису уочене овакве фистуле.

Већина аутора разликује три групе ВВФ по величини: мале (пречника до 10 mm), средње (пречника 10–20

mm) и велике фистуле (пречника већег од 20 mm). Анђоли и сарадници [9] увели су и интермедијарне фистуле, величине 5–25 mm у пречнику. Велике фистуле најчешће настају или као последица зрачне терапије или хроничне запаљењске болести. Често су мултипле и комплексне, те представљају и највећи проблем у хирушком лечењу. Наша студија је показала да је највећи број фистула (48,48%) средње величине. Хаци-Ђокић и сарадници [14] забележили су 47% оваквих фистула. Проценат великих фистула је у корелацији с процентом фистула насталих после зрачне терапије.

Положај фистуле у односу на тригонум бешике је од практичног значаја. Уочено је да је због близине фистуле уретералном орифицијуму при операцији у девет случајева морала бити урађена једнострана, а у два случаја обострана уретероцистонеостомија.

Који ће хируршки приступ бити примењен при корекцији ВВФ зависи од многих фактора, као што су особине саме фистуле, опште стање болеснице, али и знање и искуство хирурга. Зато није лако поредити налазе различитих студија. Наше истраживање је показало да је при хирушкој корекцији 99 примарних ВВФ код више од половине испитаница примењен трансвезикални приступ, а да су сви случајеви рецидива фистуле решавани трансперитонеалним приступом. Окрим (*Ockrim*) и сарадници [2] применили су трансвагинални приступ код 47,5% жена, а Ђатои и сарадници [5] код чак 86,5% болесница.

У истраживањима различитих аутора забележен је различит проценат прве успешности при хируршке репарацији ВВФ. Ђатои и сарадници [5] наводе да је само једном операцијом решено 75,86% ВВФ, Ванг (*Wang*) и Хедли [15] бележе 94%, Тансер (*Tancer*) [16] 98%, а Крукшенк (*Cruikshank*) [17] чак 100% ВВФ. Наша студија је показала да је код 93,93% жена проблем ВВФ решен једном операцијом.

Због поновне појаве фистуле, код 6,06% болесница морала је бити урађена нова операција. Код две жене јавио се и други рецидив фистуле, што је такође хируршки решено. Збирно, након 107 хируршких интервенција због ВВФ забележено је осам рецидива, што чини 7,47% свих захвата. Ђатои и сарадници [5] наводе да се код седам од 32 болеснице јавио један рецидив, а код две болеснице два рецидива, те да збирно нису успели да реше 6,25%. У раду Хаци-Ђокића и сарадника [14] општа стопа рецидива била је 6,4%. У нашој студији није уочена значајна разлика у појави рецидива између три коришћена приступа у хирушком лечењу жена с примарним фистулама, а сличне налазе добили су и други аутори [5, 8, 9].

ЗАКЉУЧАК

Студија је показала да су у нашој средини у последњих десет година ВВФ најчешће настајале после хистеректомије, и то чешће након оних због бенигног гинеколошког обољења, што указује на потребу унапређења здравственог просвећивања и заштите жена.

При хируршкој корекцији примарних ВВФ најчешће је примењиван трансвезикални приступ, док су рецидиви решавани трансперитонеалним приступом. Није било значајне разлике у појави рецидива између ко-

ришћених приступа хируршког лечења. Код чак 94% жена проблем ВВФ решен је само једном операцијом, што је веома добар резултат, али је ипак потребно даље усавршавање.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cortesse A, Colau A. Vesicovaginal fistula. *Ann Urol (Paris)*. 2004; 38:52-66.
2. Ockrim J, Greenwell T, Foley C, Wood DN, Shah PJ. A tertiary experience of vesico-vaginal and urethro-vaginal fistula repair: factors predicting success. *BJU Int*. 2009; 103:1122-6.
3. Blandy JP, Badenoch DF, Fowler CG, Jenkins BJ, Thomas NW. Early repair of iatrogenic injury to the ureter or bladder after gynecological surgery. *J Urol*. 1991; 146:761-5.
4. Moriel EZ, Meirou D, Zilberman M, Farkas A. Experience with the immediate treatment of iatrogenic bladder injuries and the repair of complex vesico-vaginal fistulae by the transvesical approach. *Arch Gynecol Obstet*. 2003; 253:127-30.
5. Jatoi N, Jatoi NM, Shaikh F, Sirichand P. Key to successful vesico-vaginal fistula repair – an experience of urogenital fistula surgeries and outcome at gynaecological surgical camp-2005. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2008; 20(2):125-7.
6. Meng E, Chuang F-P, Wu S-T, Lee S-S, Sun G-H, Chen H-I, et al. Fistula involving urinary bladder: experience with the management of 23 cases. *J Urol Roc*. 2001; 12(3):121-4.
7. Lee R, Symmonds E, Williams T. Current status of genitourinary fistula. *Obstet Gynecol*. 1988; 72(3 Pt 1):313-9.
8. Hadley HR. Vesicovaginal fistula. *Curr Urol Rep*. 2002; 3:401-7.
9. Angioli R, Penalver M, Muzii L, Mendez L, Mirhashemi R, Bellati F, et al. Guidelines of how to manage vesicovaginal fistula. *Crit Rev Oncol Haemat*. 2003; 48:295-304.
10. Naru T, Rizvi H, Talati J. Surgical repair of genital fistulae. *J Obstet Gynaecol Res*. 2004; 30:293-6.
11. Tabakov ID, Slavchev BN. Large post-hysterectomy and post-radiation vesicovaginal fistulas: repair by ileocystoplasty. *J Urol*. 2004; 171:272-4.
12. Emmert C, Köhler U. Management of genital fistulas in patients with cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 1996; 259:19-24.
13. Viennas LK, Alonso AM, Salama V. Repair of radiation-induced vesicovaginal fistula with a rectus abdominis myocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg*. 1995; 96:1435-7.
14. Hadži-Djokić J, Pejčić T, Aćimović M. Vesico-vaginal fistula: report of 220 cases. *Int Urol Nephrol*. 2009; 41:229-302.
15. Wang Y, Hadley RH. Nondelayed transvaginal repair of high lying vesicovaginal fistula. *J Urol*. 1990; 144:34-6.
16. Tancer ML. Observations on prevention and management of vesicovaginal fistula after total hysterectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1992; 175:501-6.
17. Cruikshank SH. Early closure of posthysterectomy vesicovaginal fistulas. *South Med J*. 1988; 81:1525-8.

Vesicovaginal Fistulas: Results of Surgical Treatment during Ten Years

Milan Radovanović^{1,2}, Zoran Džamić^{1,2}, Aleksandar Vuksanović^{1,2}, Tomislav Pejčić², Predrag Nikić²

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

²Clinic of Urology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Vesicovaginal fistulas (VVF) are the most common and the most frequent type of urogenital fistulas. They may have a different etiology. In most cases, surgery is required for treatment.

Objective The aim of the study was to analyze the results of surgical therapy of VVF in a tertiary level institution over the last decade.

Methods The retrospective study of results was conducted involving a total number of 99 women who were surgically treated for VVF at the Clinic of Urology of the Clinical Center of Serbia in Belgrade in the period from 2001–2010.

Results Over the past ten years VVF occurred after hysterectomy in 74.7% of cases, and almost twice more frequently after hysterectomy for a benign gynecological disease. In the surgical treatment of primary VVF transvesical approach was used in 53.53% (52/99) of cases. Relapses were treated surgically using

transperitoneal approach in all cases. No significant difference was found in respect to the applied approach in the surgical treatment of primary fistulas. In even 94% (93/99) of cases the problem of VVF was solved by a single surgical intervention only. In total, in 107 interventions 8 (7.4%) relapses were recorded.

Conclusion The study showed that VVF occurred after hysterectomy in three quarters of cases, more frequently after hysterectomy due to a benign gynecological disease. Early detection with timely and appropriate treatment of gynecological diseases will reduce the number of conditions that may lead to VVF. Surgical treatment of VVF yielded satisfactory results; it was shown that even in 94% of cases the problem of VVF was solved by a single surgical intervention only, however further improvement is certainly necessary.

Keywords: vesicovaginal fistula; surgical treatment; hysterectomy

Породична парацентрична инверзија кратког крака хромозома X (*Xp21.2p11.23*) и веза с аутистичним поремећајима

Милица Пејовић Милованчевић^{1,2}, Марија Вешћ², Марко Јелисавчић², Снежана Никшић², Гордана Радивојевић Пилић², Вања Мандић Маравић²

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

²Институт за ментално здравље, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Спектар аутистичних поремећаја (енгл. *autism spectrum disorders – ASD*) чини група развојних поремећаја који се одликују поремећајима у друштвеним интеракцијама, говору и понашању. Аутизам у највећем броју случајева узрокује комбинација генетских и фактора ризика из окружења. Код 10–20% оболелих од *ASD* показано је да је узрок у генима.

Приказ болесника Описујемо случај двогодишњег дечака који је упућен у генетичко саветовалиште због застоја у говору и одређених елемената аутистичног понашања. Цитогенетичком анализом је добијен кариотип 46, *inv(X),Y*. Дечак је био носилац парацентричне инверзије кратког крака хромозома X. Након цитогенетичке анализе крви родитеља утврђено је да је мајка носилац исте аберације. Методом флуоресцентне хибридизације *in situ* добијене су прецизне тачке прекида (*p21.2p11.23*). Мајка и син су били носиоци идентичних X-хромозома.

Закључак Тачке прекида се налазе у регионима који су већ доведени у везу с аутизмом, што указује на то да је позициони ефекат гена могући узрок фенотипа болесника. Осим позиционих ефеката, у бољем сагледавању етиологије аутизма увек треба сагледати и остале генетске, односно факторе средине.

Кључне речи: парацентрична инверзија; кратки крак хромозома X; спектар аутистичних поремећаја

УВОД

Спектар аутистичних поремећаја (енгл. *autism spectrum disorders – ASD*) јесте група развојних поремећаја који се одликују поремећајима у три основне сфере функционисања: 1) друштвене интеракције; 2) језик, комуникација и имагинарна игра; и 3) опсег интересовања и активности [1].

У последњим деценијама преваленција *ASD* се веома повећава (нпр. само у периоду 1991–1997. године за 556% [2], односно 8,4 на 1.000 за *ASD* и 4,1 на 1.000 за аутизам [3]). Процењује се да је преваленција *ASD* у општој популацији 2,64%, а однос мушког пола према женском је 2,5–5,1:1. Студије на општој популацији јасно показују да су *ASD* и даље недовољно препознати и дијагностиковани, те истичу да је неопходна боља едукованост стручњака који раде са децом са *ASD*, јер истраживања показују да се преваленција аутизма годишње повећа за 10–17% [4, 5].

ASD највероватније узрокује комбинација генетских фактора ризика и фактора ризика из окружења [6]. Подаци показују да 10–20% особа оболелих од *ASD* има јасне генетске етиолошке факторе [7]. Утврђено је неколико гена одговорних за подложност аутизму, што значи да је вероватније да ће се код појединца развити аутизам уколико

има одређену варијанту тог гена или ретку мутацију гена [8]. Данас су многа истраживања усмерена на утврђивање начина на који генетски и фактори ризика из окружења доприносе настанку аутизма.

Бројне когнитивне манифестације су уочене код деце са *ASD*; варијетети су од дубоке менталне ретардације и склоности ка самоповређивању до високофункционалних болесника с *IQ* изнад просека упркос неодговарајућој употреби језика у сврху комуникације, односно неодговарајућим социјалним вештинама [8, 9]. Ментална ретардација због тога није критеријум за *ASD*, али се сматра да су, у поређењу са здравом децом, код деце са *ASD* вредности *IQ* просечно ниже (код 50–70% болесника бележи се недовољна интелигенција).

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Дечак је рођен из високоризичне трудноће као прво и једино дете мајке. Код мајке је две године пре трудноће дијагностикована ендометриоза, због чега је била на хормонској терапији. Више од годину дана по завршетку терапије спонтано је остала у другом стању. Током трудноће имала је хипертензију, због које је од шестог месеца гестације узимала метилдопу. Порођај у 38. недељи завршен је

Correspondence to:

Milica PEJOVIĆ MILOVANČEVIĆ
Institut za mentalno zdravlje
Palmotićeve 37, 11000 Beograd
Srbija
mpejovic@eunet.rs

царским резом због знакова интраутерине трпње плода. На рођењу телесна маса детета била је 3.050 грама, телесна дужина 50 центиметара, а Апгар скор 9.

У породилишту је приликом ултразвучног прегледа мозга утврђено да постоји проширење можданих комора, што је даље клинички праћено до навршеног 12. месеца живота детета. У узрасту од две године, према препоруци педијатра, урађена је магнетна резонанција главе и налаз је био нормалан.

Између 15. и 16. месеца родитељи су приметили да је дете престало да изговара слоге које је дотад користило. У исто време је престало да се одазива на позиве и ниједан налог није извршавао. Своје жеље и потребе је исказивао вођењем других за руку и показивањем, без координације погледа и покрета. Хиперактивност се појачала, а родитељи су понашање дечака описали „као да је у свом свету“. Приликом контакта с вршњацима, али и нешто старијом децом, деловао је незаинтересовано и дистанцирано. Бирао је необичне игре и активности, као што је играње с чеповима за флаше, новцем, папиром, музичким играчкама. Према речима родитеља, показивао је фасцинацију рекламама на телевизији.

До 23. месеца дечак није успоставио контролу сфинктера и активно је одбијао да то увежбава. Остале радње самозбрињавања делимично је изводио: знао је да се сам храни рукама, није користио прибор за јело, није знао да се сам обуче, нити је био свестан употребне вредности одеће и обуће.

Родитељи су негирали болести у својим примарним породицама које су биле значајне за наслеђе.

У узрасту од 23 месеца дечак је примљен на болничко лечење у Институт за ментално здравље у Београду због неразвијеног говора, слабе комуникације с људима из околине и хиперкинетског понашања. Током боравка у болници обављена су следећа допунска испитивања: лабораторијски преглед крви, психијатријска и дефектолошка процена, генетичко саветовање и анализа, неурофизиолошко испитивање (нормалан ЕЕГ налаз) и психолошко тестирање. Утврђен је успорен психомоторни развој с поремећајем највише израженим у развоју експресивног говора, а уочена стереотипна понашања и недовољно развијене радње самозбрињавања доведене су у везу с неодговарајућим ставовима васпитања. Нова процена заказана је у узрасту од две и по године због примене дијагностичког инструмента за процену постојања аутизма.

Током периода између две хоспитализације дечак је редовно долазио на дефектолошки третман, а према извештају дефектолога, постојале су тешкоће у усмеравању пажње и описана је сиромашна игра (скривања, расипања, скупљања). Показивао је заинтересованост за пасивне игре (тобоган, струњаче) и остваривао површне контакте с малим бројем вршњака.

Током другог боравка у болници дечак није иницирао контакте, али је прихватао телесни контакт, док је контакт очима ретко успостављао. Утврђене су хиперактивност и повремено загледавање. Комуникација је била искључиво гестовна; дечак је чуо говор и повремено се одазивао на име, али није имао потребу да

прилази другима, нити да им се обраћа. Није показивао предмете из околине на захтев терапеута, а на осујећења је бурно реаговао, викао и плакао. Груба моторика је била одговарајућа за узраст, док је уочен застој у развоју fine моторике. Посебно је био упадљив заостатак у развоју говора (изговарао је свега неколико речи). Дечак није био самосталан у исхрани, облачењу и свлачењу и у радњама основне личне хигијене; није био заинтересован за вршњаке, није имао организовану игру и није контролисао рад сфинктера. Закључак је био да је реч о дечаку с успореним психомоторним развојем, уз постојање аутистичних елемената у понашању.

На Вајнленд адаптивној скали (*Vineland Adaptive Behavior Scales*) добијени су следећи скорови: укупан скор адаптивног понашања 63, домен комуникације 59, домен вештина свакодневног живота 71, домен социјализације 68 и домен моторних вештина 67. Применом дијагностичког упитника за процену аутизма (*Autism Diagnostic Interview, Revised – ADI-R*) постављена је дијагноза ASD (установљени квалитативни поремећаји у реципрочној друштвеној интеракцији, квалитативни поремећаји у комуникацији, као и рестриктивни, репетитивни и стереотипни обрасци понашања уз знаке проблема развоја пре навршеног 36. месеца).

Цитогенетичка анализа

Цитогенетичка анализа је извршена на метафазним хромозомима добијеним култивацијом лимфоцита периферне крви стандардном методом Мурхеда (*Moorhead*) и сарадника из 1960. године [10]. Трака G је добијена трипсин-гимза бојењем.

Флуоресцентна хибридизација *in situ*

FISH (енгл. *fluorescence in situ hybridization*) је обављена у Институту за хуману генетику и антропологију у Јени, у Немачкој. Коришћене су следеће пробе: *MCB* (енгл. *multicolor banding*) за хромозом X (*7pcp*) [11], *RP6-27C10* (за регион *Xp21.31*) и *RP11-1409* (за регион *Xp11.3*) са *wcpX* (енгл. *whole chromosome painting*), *RP11-430F3* (за регион *Xp21*) и *RP13-46M24* (за регион *Xp21.1*) са *wcpX*, *RP11-793K24* (за регион *Xp11.3*) са *DMD* ген-специфичним испитивањем са *wcpX*. Пробе су произведене у *Abbott Laboratories* (САД), *Kreatech* (Шпанија) и у самосталној производњи Лабораторије за молекуларну цитогенетику Института за хуману генетику и антропологију у Јени. Анализирано је 5–10 метафаза за сваки сет проба.

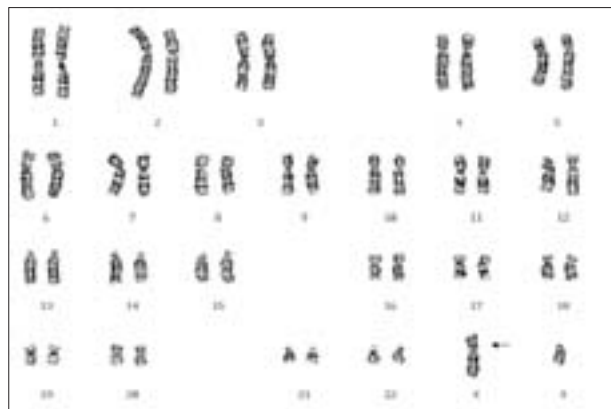
Array CGH

Array CGH (компаративна геномска хибридизација – молекуларна кариотипизација) такође је обављена у Институту за хуману генетику и антропологију у Јени. Ова метода се заснива на симултаној хибридизацији

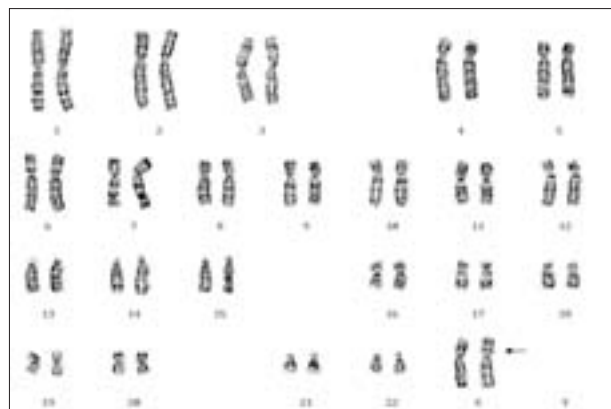
болесникове ДНК и геномски референтне ДНК (комерцијална људска мушко-женска ДНК, произвођач *Promega*, САД). Ова хибридизација се вршила на чипу са 170.334 специфичне олигонуклеотидне секвенце (*Agilent Human Genome CGH Microarray*, платформа 180к, Канада). Пробе које се налазе на чипу су пробе за олигосеквенце које су међусобно удаљене 17.655 kb, што значи да ова платформа може да открије промене на геному мање од 100 kb. Да би се постигла максимална статистичка тачност, анализирају се само промене које се десе на пет редова (делеција 88.3 kb) или на десет редова (амплификација 176.6 kb). Ако се утврде промене – варијације у броју копија, њихов значај се одређује на основу базе података геномских варијанти.

ДИСКУСИЈА

Цитогенетичком анализом кариотипа утврђена је парацентрична инверзија кратког крака хромозома X код болесника и његове мајке (Слике 1 и 2). Осим код родитеља болесника, анализа није рађена на другим сродницима. Стопа побачаја или рођеног неуравнотеженог потомства није била значајно већа у две посматране генерације. *FISH* анализе су дале тачне тачке прекида, тако да је коначан кариотип 46, X, *inv*(X)(p21.2p11.23). *Array CGH* није показао дупликације или делеције осим већ познатих варијација у броју копија.



Слика 1. Кариотип болесника
Figure 1. The karyotype of the patient



Слика 2. Кариотип мајке
Figure 2. The karyotype of the mother

Показано је да је код дечака носилаца четири тандем-поновка на промоторском региону гена *MAOA* два пута већи ризик за развој ASD. Овај ген се налази на Xp11.3 [12]. Поред повезаности са ASD, регион Xp11.4-Xp21 је и у вези с настанком поремећаја недостатка пажње и хиперактивности (енгл. *attention deficit/hyperactivity disorder* – ADHD), што је чест коморбидитет са ASD [13]. Тачке прекида инверзије која је утврђена код приказаног болесника налазе се управо у том, према генском садржају, изузетно занимљивом региону, који се доводи у везу с аутизмом.

Број особа код којих је клинички утврђен ASD свакодневно се повећава. С изузетком Ретовог синдрома, где су узроци код већине дијагностикованих болесника мутације *de novo* или микроделеције гена који кодира метил-CpG-везаном протеину 2 (*MeCP2*) или Xq28, и даље не постоје јасни докази везе ASD и одређених генетских, односно негенетских поремећаја [1, 14]. Неколико гена на X-хромозому доведено је у везу с аутизмом: *NLGN3* (Xq13), *NLGN4* (Xp22), *MeCP2* (Xq28), *MAOA* (Xp11.23) и *FMR1* (Xq27.3) [15]. Гени одговорни за аутизам нису утврђени само на X-хромозому, већ на још неколико региона на другим хромозомима: 2q37, 5p15, 11q25, 16q22.3, 17p11.2, 18q21.1, 18q23, 22q11.2, 22q13.3 [16].

Без обзира на велики број студија које су се бавиле утврђивањем специфичних узрока ASD, резултати су и даље нејасни и неконзистентни због генетске хетерогености аутистичног фенотипа, могућности интеракције неколико гена различите експресивности, као и укључености различитих епигенетских механизма (тзв. импринтинг и неједнака инактивација X-хромозома). Такође, с обзиром на то да је експресија многих гена под утицајем специфичног регулаторног региона који се налази релативно далеко, некада чак на другом хромозому, изолација гена који би могао бити одговоран за аутизам често је немогућа [17]. Код 3% особа с аутизмом узрок је структурна хромозомска аберација: делеција, дупликација, инверзија или транслокација.

Узрочна улога гена у ASD фенотипу поткрепљена је монозиготном близаначком конкорданцијом између 60% и 90% и дизиготном конкорданцијом приближно око 5% [18]. Утврђена медицинска стања (нпр. пренаталне инфекције), цитогенетски поремећаји (нпр. дупликације 15q) и оштећења једног (сингл) гена (нпр. *RELN* и *UBE3A*) забележена су код мање од 10% особа с ASD.

Чешћа појава ASD код дечака указује на могућу повезаност с X-хромозомом. У овом раду описан је досад трећи пријављени случај породичне парацентричне инверзије X(p21.2p11.23) која је у вези с благим, неспецифичним аутистичним поремећајем. Парацентричне инверзије дугог крака хромозома X су ретко описане у литератури [19, 20, 21], а пријављена су само два случаја парацентричне инверзије кратког крака хромозома [18, 22].

Након примене методе *FISH* ради добијања тачних тачака прекида применом горенаведених проба, показано је да је реаранжман молекуларно-цитогенетички

уравнотежен. Ипак, и након оваквих резултата увек постоји могућност да и даље постоје субмикроскопске дупликације, односно делеције које могу бити последица неједнаког „кросинг овера“ (енгл. *crossing over*) инвертованог и неинвертованог хомолог хромозома. *Array CGH* је примењен да би се искључиле могуће дупликације, односно делеције, нарочито у региону *Xp11.2-Xp11.3*, у којем се налазе гени који се доводе у везу с аутизмом или менталном ретардацијом. Међутим, није показано да је болесников хромозом *X* на било који начин другачији од мајчиног. С обзиром на све примењене методе и њихове резултате, једино што је остало као могуће објашњене фенотипа болесника јесте позициони ефекат гена у регионима где је дошло до прекида, што се може утврдити анализом инактивације *X*-хромозома мајке.

Упркос томе што су многи гени и протеини доведени у везу с аутизмом као његови могући узроци, и даље се мало зна о њиховом функционисању и улози у развоју мозга. Бројне студије показују да су оштећења на једном гену ретка чак и у студијама близанаца, односно породица, што се бележи и у многим другим сложеним поремећајима, као што су гојазност, дијабетес мелитус и сл. Развој мозга и комплексна понашања су вишеструко детерминисана, а гени одређују покретање или заустављање каскада протеинских реакција уз међусобне утицаје. Специфичне мутације, делеције или јединствени скупови генетског полиморфизма могу одредити склоност ка развоју *ASD*, као што и

фактори средине могу узроковати и модификовати фенотипску експресију поремећаја.

Неки докази већ постоје да генетски утицај *X*-хромозома може имати кључну улогу у вишој осетљивости дечака за појави *ASD* [18]. Већ раније је доказана веза гена зависних од *X*-хромозома у појавама сличним аутизму: анеуплоидије (Тарнеров и Клинефелтеров синдром), фрагилно *X*, односно нуклеотидне мутације (Ретов синдром и др.). Лезије у овим поремећајима говоре у прилог томе да је разумевање концепта *ASD*, пре свега, шири проблем од једноставне клиничке манифестације, а да је улога епигенетских фактора, као што је веза с хромозомом *X*, једно од могућих појашњења компликоване етиолошке теорије настанка *ASD*.

НАПОМЕНА

Овај рад урађен је у оквиру пројекта бр. ОН175013 Министарства просвете и науке Републике Србије.

ЗАХВАЛНИЦА

Захваљујемо др Томасу Лиру (*Thomas Liehr*), шефу групе за молекуларну цитогенетику Института за хуману генетику и антропологију у Јени, што нам је омогућило да се у његовој лабораторији обаве испитивања применом метода *FISH* и *array CGH*.

ЛИТЕРАТУРА

- Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics*. 2004; 113:472-86.
- Fombonne E. The prevalence of autism. *JAMA*. 2003; 289:87-9.
- Mattila ML, Kielinen M, Linna SL, Jussila K, Ebeling H, Bloigu R, et al. Autism spectrum disorders according to DSM-IV-TR and comparison with DSM-5 draft criteria: an epidemiological study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011; 50(6):583-92.
- Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Fombonne E, Laska E, Lim EC, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry*. 2011; 168(9):904-12.
- Cheslack-Postava K, Jordan-Young RM. Autism spectrum disorders: toward a gendered embodiment model. *Soc Sci Med*. 2011; 74(11):1667-74.
- Stokstad E. Development. New hints into the biological basis of autism. *Science*. 2001; 294:34-7.
- Schiff M, Benoist JF, Aïssaoui S, Boepsflug-Tanguy O, Mouren MC, Ogier de Baulny H, et al. Should metabolic diseases be systematically screened in nonsyndromic autism spectrum disorders? *PLoS One*. 2011; 6(7):e21932.
- Milačić Vidojević I. Autizam – dijagnoza i tretman. Beograd: Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju, Univerzitet u Beogradu; 2008.
- Rutter M. Genetic studies of autism: from the 1970s into the millennium. *J Abnorm Child Psychol*. 2000; 28:3-14.
- Moorhead PS, Nowell PC, Mellman WJ, Battips DM, Hungerford DA. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Expi Cell Res*. 1960; 20:613-6.
- Weise A, Mrasek K, Fickelscher I, Claussen U, Cheung SW, Cai WW, et al. Molecular definition of high-resolution multicolor banding probes: first within the human DNA sequence anchored *FISH* banding probe set. *J Histochem Cytochem*. 2008; 56(5):487-93.
- Tassone F, Qi L, Zhang W, Hansen RL, Pessah IN, Hertz-Picciotto I. *MAOA*, *DBH*, and *SLC6A4* variants in *CHARGE*: a case-control study of autism spectrum disorders. *Autism Res*. 2011; 4(4):250-61.
- Jiang SD, He M, Qian YP, Wang DX, Zhang Y, Li F, et al. Genome-wide search for linkage to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) on the X chromosome. *Yi Chuan*. 2006; 28(1):26-30.
- Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2*, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Gen*. 1999; 23:185-8.
- Freitag CM. The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Mol Psychiatry*. 2007; 12:2-22.
- Vorstman JA, Staal WG, van Daalen E, van Engeland H, Hochstenbach PF, Franke L. Identification of novel autism candidate regions through analysis of reported cytogenetic abnormalities associated with autism. *Mol Psychiatry*. 2006; 11(1):18-28.
- Qiao Y, Liu X, Harvard C, Hildebrand MJ, Rajcan-Separovic E, Holden JJ, et al. Autism associated familial microdeletion of *Xp11.22*. *Clin Genet*. 2008; 74:134-44.
- Marco EJ, Skuse DH. Autism-lessons from the X chromosome. *SCAN*. 2006; 1:183-93.
- Herr HM, Horton SJ, Scott CI. De novo paracentric inversion of an X chromosome. *J Med Genet*. 1985; 22:140-2.
- Villard L, Briault S, Lissi AM, Paringaux C, Beloungue J, Colleaux L, et al. Two unrelated patients with inversions of the X chromosomes and non specific mental retardation: physical and transcriptional mapping of their common breakpoint region in *Xq13.1*. *Med Genet*. 1999; 36:754-8.
- Sloan-Béna F, Philippe C, LeHeup B, Wuilque F, Levy ER, Chéry M, et al. Characterization of an inverted X chromosome (p11.2q21.3) associated with mental retardation using *FISH*. *J Med Genet*. 1998; 35:146-50.
- Dahoun S. A second case of the *de novo* paracentric inversion of the short arm of the X chromosome. *Ann Genet*. 1990; 33(1):52-5.

Family Paracentric Inversion of the Short Arm of Chromosome X (Xp21.2p11.23) and Connection with Autism Spectrum Disorders

Milica Pejović Milovančević^{1,2}, Marija Vešić², Marko Jelisavčić², Snežana Nikšić², Gordana Radivojević Pilić², Vanja Mandić Maravić²

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

²Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Autism spectrum disorders (ASDs) are a group of complex pervasive developmental disorders characterized by impairments in communication, social interaction and behavior. In most cases autism is caused by a combination of genetic factors and environmental risk factors. In 10% to 20% of cases it has been shown that the cause of ASD is genetic.

Case Outline We are describing a 2-year-old boy who was referred to genetic counseling because of speech delay and certain autism-like behavior. By cytogenetic analysis the karyotype 46, inv(X),Y was obtained. The boy was a carrier of a paracentric inversion of the short arm of the chromosome X. After cytogenetic analysis of parental blood, it was detected that

mother was a carrier of identical aberration, but had no clinical signs. The method of fluorescent in situ hybridization (FISH) yielded the precise breakpoint in the region (p21.2p11.23). Mother and son were carriers of identical X chromosome.

Conclusion Breakpoints are located in the regions that have already been linked to autism, which indicates that the positional effect of the gene could have been a possible cause of the patient's genotype. In addition to positional effects, in order to better understand the etiology of autism other genetic and environmental factors should be always taken into consideration.

Keywords: paracentric inversion; short arm of chromosome X; autism spectrum disorders

Примљен • Received: 11/10/2011

Ревизија • Revision: 19/01/2012

Прихваћен • Accepted: 27/02/2012

Псеудоанеуризма усходне аорте као касна компликација операције аортне валвуле

Илија Билбија, Милош Велиновић, Миле Вранеш, Петар Ђукић, Драгутин Савић, Светозар Путник

Клиника за кардиохирургију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Псеудоанеуризме усходне (асцендентне) аорте јесу ретка, али потенцијално смртна компликација кардиохируршких операција. Предиспонирајући фактори су дисекција аорте, инфекција, болести везивног ткива, хронична хипертензија, калцификација аорте и дехисценција аортотомије. У почетку су обично асимптоматске, а касније се, као последица компресије виталних структура, развијају полиморфни симптоми. С временом и растом псеудоанеуризме повећава се могући ризик од руптуре. С хируршког аспекта, лечење болесника с овим проблемом је изазов због велике опасности од нехотичног отварања анеуризме приликом рестернотомије.

Приказ болесника Болесница стара 58 година подвргнута је 2004. године замени аортне валвуле механичком због хемодинамски значајне аортне стенозе. Операциони и постоперациони ток протекли су без компликација. Након три године почела је да се жали на болове у грудима. Рендгенски снимак грудног коша је показао проширење сенке горњег медијастинума. СТ прегледом је потврђена псеудоанеуризма усходне аорте, смештена испред десне преткоморе и десне коморе, која је потврђена и ангиографски. При поновној операцији псеудоанеуризма је успешно ресецирана, а аорта збринута појединачним етибонд шавовима с плечетима.

Закључак Постоперационе псеудоанеуризме усходне аорте најчешће се јављају на шавним линијама. Најкорисније дијагностичке методе су контрастни СТ, ехокардиографија, ангиографија и магнетна резонанција. Хируршка интервенција је индикована код свих болесника. Саветује се успостављање вантелесног крвотока другим приступима пре отварања грудног коша.

Кључне речи: псеудоанеуризма; усходна аорта; аортна валвула; рестернотомија

УВОД

Псеудоанеуризме усходне (асцендентне) аорте су ретка (<1%) [1], али потенцијално смртна компликација кардиохируршких операција [2, 3]. У почетку су обично асимптоматске, а касније се, као последица компресије виталних структура, развијају полиморфни симптоми. Честа је појава пекторалне ангине, бола у грудима због локалне ерозије, те дисфагије или стридора [3]. С временом и растом псеудоанеуризме повећава се могући ризик од руптуре [1, 2, 3]. Болесници с постоперационим анеуризмама усходне аорте описани су од неколико месеци до чак двадесет година након операције [4]. У дијагностици су од великог значаја ехокардиографија, компјутеризована томографија (СТ) и ангиографија. С хируршког аспекта, лечење болесника с овим проблемом представља изазов због велике опасности од нехотичног отварања анеуризме приликом рестернотомије. У ограниченим студијама пријављен је операциони морталитет од 29% до чак 45% [1].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

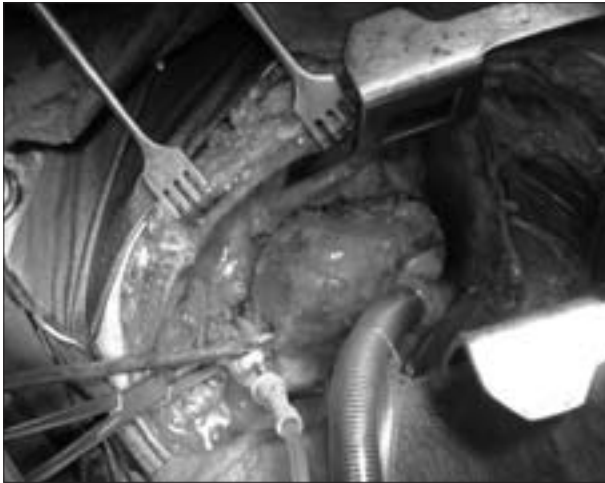
Болесница стара 58 година била је 2004. године подвргнута замени аортне валвуле механичком због хемодинамски значајне аортне

стенозе. Операциони и постоперациони ток протекли су без компликација. Наредне три године болесница није имала тегоба. После три године почела је да се жали на болове у грудима. Рендгенски снимак грудног коша је показао проширење сенке горњег медијастинума. Након ехокардиографског прегледа посумњало се на псеудоанеуризму усходне аорте пречника око 5 cm, која је била смештена испред десне преткоморе и десне коморе, а затим потврђена и СТ прегледом. Ангиографски је приказана уска комуникација аорте с луменом псеудоанеуризме са десне стране усходне аорте, око 2 cm изнад нивоа вештачке валвуле.

Током поновне операције (четири године након прве) канулисана је лева феморална артерија, а по рестернотомији и десна преткомора, те успостављен вантелесни крвоток. По клемовању усходне аорте примењена је кристалоидна кардиоплегија у булбус аорте (Слика 1). Потом је отворена псеудоанеуризма. Из лумена је одстрањена мања количина тромбних маса и експлорацијом установљено место комуникације с луменом аорте на десном крају претходне аортотомије у дужини од 1 cm (Слика 2). Псеудоанеуризма је ресецирана, а аорта збринута појединачним етибонд шавовима с плечетима са спољне стране (Слика 3). Болесница је без проблема одвојена од вантелесног крвотока, а операција је завршена уобичајено и без компликација. Посто-

Correspondence to:

Ilija BILBIJA
Klinika za kardiohirurgiju
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 8
11000 Beograd
Srbija
bilbija44@sbb.rs



Слика 1. Испрепарисана псеудоанеуризма
Figure 1. Pseudoaneurysm prepared



Слика 3. Збринуто оштећење зида аорте
Figure 3. Aortic wall secured



Слика 2. Место комуникације с луменом аорте
Figure 2. Communication with aortic lumen

перациони ток био је нормалан, као и контролни ехокардиографски преглед приликом отпуштања из болнице.

ДИСКУСИЈА

Постоперационе псеудоанеуризме усходне аорте се најчешће јављају на шавним линијама анастомоза, аортотомије, месту канулације и пункције. Велики број случајева је повезан с инфекцијом [2].

Најкорисније дијагностичке методе су контрастни СТ, ехокардиографија, ангиографија и магнетна резонанција. Хируршка интервенција је индикована код свих болесника [5].

Због велике опасности од искрварења и ваздушне емболије приликом рестернотомije, саветује се успостављање вантелесног крвотока другим приступима пре отварања грудног коша и дисекције медијастинума (феморални, аксиларни).

Премда ретка, псеудоанеуризма усходне аорте је значајна компликација кардиохирурских захвата због свог природног тока, као и сложености хируршког решавања, с високом стопом mortalитета болесника током операције.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sullivan KL, Steiner RM, Smullens SN, Griska L, Meister SG. Pseudoaneurysm of the ascending aorta following cardiac surgery. *Chest*. 1988; 93:138-43.
2. Sabri MN, Henry D, Wechsler AS, Di Sciascio G, Vetrovec GW. Late complications involving the ascending aorta after cardiac surgery: recognition and management. *Am Heart J*. 1991; 121:1779-83.
3. Mohammadi S, Bonnet N, Leprince P, Kolsi M, Rama A, Pavie A, et al. Reoperation for false aneurysm of the ascending aorta after its prosthetic replacement: surgical strategy. *Ann Thorac Surg*. 2005; 79:147-52.
4. Kuwabara F, Hirate Y, Sugiura T, Takanohashi A, Yagami K, Ishimoto N, et al. Pseudoaneurysm in the ascending aorta as a late complication in a case of cardiac surgery. *Jpn J Cardiovasc Surg*. 2006; 35:160-3.
5. Auriemma S, Magagna P, Sallam A, Lamascese N, Fabbri A. Repair of ascending aorta pseudoaneurysm without circulatory arrest in redo patient. *World J Emerg Surg*. 2006; 1:2.

Ascending Aorta False Aneurysm as a Late Complication of Aortic Valve Surgery

Ilija Bilbija, Miloš Velinović, Mile Vraneš, Petar Djukić, Dragutin Savić, Svetozar Putnik

Clinic for Cardiac Surgery, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction False aneurysms of the ascending aorta represent a rare but potentially fatal complication of cardiac surgical procedures. Predisposing factors are aortic dissection, infection, connective tissue disorders, chronic hypertension, aortic calcifications and aortotomy dehiscence. At the beginning they are usually asymptomatic, but later various symptoms arise as a consequence of vital structures compression. Potential risk of rupture rises with time and pseudoaneurysm enlargement. From surgical point of view treatment of such cases represents a unique challenge because of the great danger of inadvertent opening of the aneurysm during re sternotomy.

Case Outline A 58-year-old female patient underwent aortic valve replacement due to severe aortic stenosis in 2004. Operation and postoperative recovery were uneventful. Three

years later she started complaining about chest pain. On chest X-ray there was upper mediastinal widening. CT scan showed a pseudoaneurysm of the ascending aorta located in front of the right atrium and right ventricle, which was subsequently verified by angiography. During redo operation the pseudoaneurysm was successfully resected and aorta closed with separate ethybond sutures with pledgets.

Conclusion Postoperative pseudoaneurysms of the ascending aorta mostly arise from the suture lines. The most useful diagnostic procedures are contrast CT scan, echocardiography, angiography and MRI. Surgical intervention is absolutely indicated. The institution of cardiopulmonary bypass by alternative ways before chest opening is strongly recommended.

Keywords: pseudoaneurysm; false aneurysm; ascending aorta; aortic valve; re sternotomy

Примљен • Received: 03/11/2010

Прихваћен • Accepted: 18/06/2012

Mystery Called Sarcoidosis: Forty-Four Years Follow-Up of Chronic Systemic Disease

Vesna Škodrić-Trifunović^{1,2}, Violeta Vučinić^{1,2}, Sanja Simić-Ogrizović^{1,3}, Ruža Stević^{1,4}, Mihailo Stjepanović², Katarina Ilić⁵, Živorad Savić⁴

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

²Clinic for Lung Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Clinic for Nephrology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁴Center for Radiology and MRI, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁵Department of Pharmacology, School of Pharmacy, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction This is a presentation of a 61-year-old female patient. Since 44 years have passed from the onset of her first symptoms until the final diagnosis of sarcoidosis, this was the reason of our decision to publish the case.

Case Outline During the follow-up period of 44 years the patient had occasional polymorphic complains, such as adynamia, nausea, abdominal pains, myalgia, arthralgia, body weight loss (8-10 kg) etc. The clinical course was predominated by splenomegaly, hepatitis and arthralgia, and later chronic renal failure also developed. Laboratory findings showed elevated markers of acute inflammation and autoantibodies. The patient was hospitalized in different university internal hospitals (gastroenterology, allergology, rheumatology, nephrology and pulmonology). Liver biopsy was performed three times, rectum and kidney biopsy once each and finally bronchoscopy and pulmonary biopsy was done. At last, about 40 years from the onset of the first symptoms, in 2006 the diagnosis of lung sarcoidosis was established.

Conclusion The final diagnosis of spleen sarcoidosis was confirmed by pathologically verified sarcoidosis of the lungs. This case is particularly interesting because of the presence of familial sarcoidosis (the patient's son also had recurrent pulmonary sarcoidosis).

Keywords: sarcoidosis; liver; spleen; lung; kidney

INTRODUCTION

Sarcoidosis is a chronic granulomatous disease of unknown origin, with pulmonary involvement in more than 90% of patients. Sometimes sarcoidosis can be an enigmatic disease with extremely variable manifestations in pattern, severity and course [1, 2, 3]. Abdominal sarcoidosis is a rare manifestation with the involvement of the liver, spleen or kidney. It can be also commonly underestimated thus causing unnecessary diagnostic dilemma. The diagnosis of spleen sarcoidosis may become a complex clinical problem, because differential diagnosis varies between hematological disorders or disseminated infectious or tropical diseases and other multisystemic diseases with spleen involvement [4, 5, 6]. The final diagnosis of abdominal sarcoidosis can be passed when there is a pathological diagnosis of other organ involvement and clinical or radiological symptoms or signs consistent with liver or spleen involvement [7].

CASE REPORT

In 1967, when aged 17 years, our patient experienced sudden abdominal pains, followed by general feeling of weakness and malaise. Clinical and abdominal examination at that

time showed liver and spleen enlargement, with signs of hepatitis of unknown etiology; detailed immunological data from that time are missing. During the first three years the patient was treated at a regional hospital. Symptomatic therapy included lower doses of corticosteroids (10 mg per day) and did not lead to significant improvement. In 1973, she delivered a healthy boy, with a complete illness remission during pregnancy. Liver biopsies were performed twice (1975, 1976) due to pain in the right upper abdomen (pathology: hepatic fibrosis and chronic fibrous pericholangiolitis). There was no suspicion of liver sarcoidosis or elements of granulomatous inflammation. There was a suspicion of liver fibrosis. After that, rectal biopsy was done (pathology: chronic interstitial colitis). In 1976, during abdominal laparoscopy due to polypectomy, splenomegaly was seen although the patient was asymptomatic. In 1987, ultrasonography of liver detected a diffuse nonhomogenic and modestly enlarged spleen with lymph nodes in the splenic hilum of about 25 mm in size. For the first time laboratory findings of high gamma globulin values, positive antimitochondrial antibodies (AMA) and smooth-muscle antibodies (SMA) were established along with non-specific markers of inflammation. At this period, corticosteroids (15 mg/day) were administered several times during 1-2 years due to a suspected systemic

Correspondence to:

Vesna ŠKODRIĆ-TRIFUNOVIĆ
Clinic for Lung Diseases
Clinical Center of Serbia
Višegradska 26, 11000 Belgrade
Serbia
vesna.skodric@kcs.ac.rs;
vesnaskodric@eunet.rs

disease of the connective tissue. Therefore the patient was referred to the Department of Rheumatology for further investigation. In 1991 splenomegaly and chronic hepatitis were detected again. During 1993 the patient developed arterial hypertension and kidney failure (glomerular filtration rate – GFR 50-60 ml/min) and proteinuria (0.5-1 g/24 h). In 1997 clinical and laboratory signs of different systemic disease persisted. The criteria for systemic lupus erythematosus were not met, however non-specific markers of inflammation and autoantibodies were detected (FITC ANA 0, anti-DNK antibodies 0). Kidney biopsy was performed (pathologic analysis showed a few glomeruli only, with a thickened basal membrane, but with predominant tubulointerstitial fibrosis and sclerosis with vascular sclerosis). During the next two years, the patient was treated with azathioprine (75 mg) and corticoids (5-20 mg/day). In 2000, she was on corticosteroid therapy due to renal failure. First detected changes of the chest were interpreted as interstitial fibrosis, but it was not further investigated. The spleen and hepatogram were normal and only gamma globins were slightly elevated. In 2006, worsening of kidney function was detected (rising serum creatinine level up to 170 μ mol/L and declining GFR of less than 40 ml/min). Kidney ultrasound revealed small sized kidneys with thin and bright renal parenchyma (features of chronic kidney disease). Since she had fever, chest CT was done revealing bilateral lymph node enlargement with interstitial changes (Figure 1). This time a pulmonologist was consulted and bronchoscopy was indicated. Bronchoscopy revealed hyperemic mucosa covered with white nodules. Pathological analysis discovered epithelioid noncaseating granuloma verisimilar sarcoidosis (Figure 2). Also, the value of angiotensin-converting enzyme (60.2 U/L) and calcium serum level (2.85 mmol/l) were elevated. Meanwhile, hepatogram and ultrasound liver and spleen findings were normal. The diagnosis of pulmonary sarcoidosis grade I/II was established. In the meantime, the patient's son aged 28 years was prior to our patient diagnosed pulmonary sarcoidosis. Since 2006 corticoid therapy (at initial dose of 30 mg/day) was decreased and excluded during 2008.



Figure 1. Chest CT scan shows thickened interstitium of both lungs and enlarged hilar lymph nodes

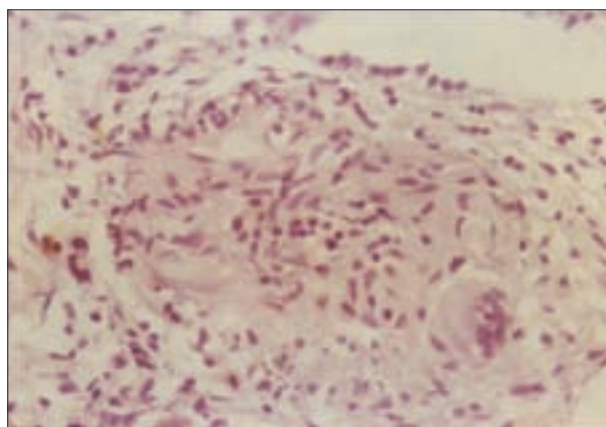


Figure 2. Microphotograph of lymph node shows epithelioid noncaseating granuloma

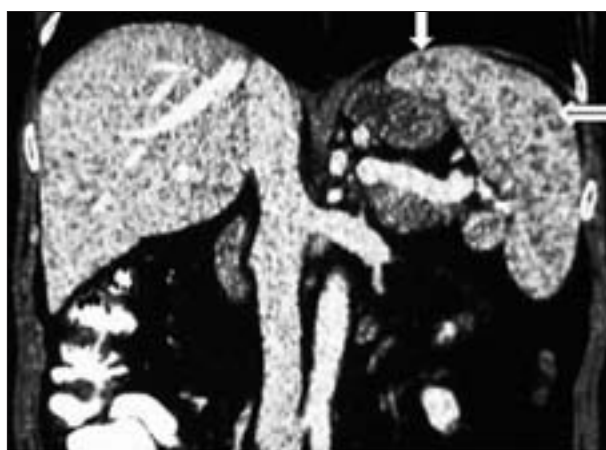


Figure 3. Coronal reformat abdominal CT revealed enlarged spleen with numerous hypodense nodular lesions (arrows)

Throughout the first 6 months in 2009, the patient was feeling well. Corticosteroids were withdrawn because chest and abdominal computerized tomography (CT) findings and ACE level were normal. However, in the second part of 2009 she started to lose weight (over 10 kg) and had nausea, and abdominal pains. Due to these complaints and renal failure progression the patient was admitted to Nephrology Clinic in January 2010. Abdominal CT revealed enlarged spleen with diffuse hypodense nodules (Figure 3) and chest CT showed a bilateral pulmonary reticulonodular pattern with mediastinal lymphadenopathy. For the first time ACE level was increased (up to 99 U/L) and polyclonal hypergammaglobulinemia was revealed (particularly IgG and IgA). Bone marrow biopsy was performed and findings were negative for neoplasia/lymphoma. Tumor markers were also negative and infections were excluded. During this time dermatology examination of the skin revealed changes typical of skin sarcoidosis (papular erythema with minimal whitish squamosis of the hands and legs). Thus, according to chest and abdominal CT, high ACE level, skin changes and other examinations, the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis recurrence was established. Prednisolone (30 mg/day) therapy was started again in March 2010. Follow-up of the patient in June and September 2010 revealed improvement of subjective feeling, without prior symptoms during

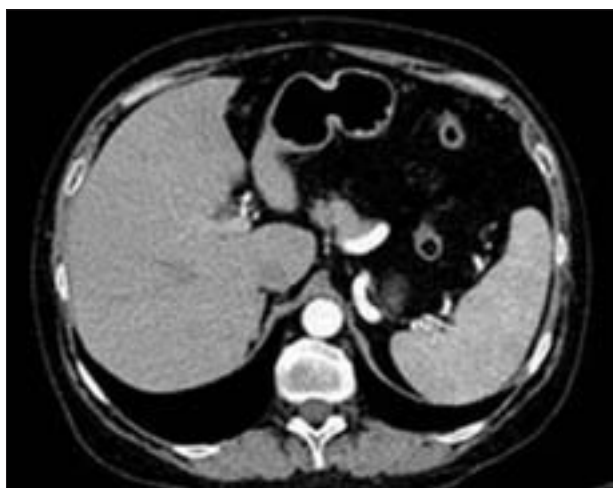


Figure 4. Contrast enhanced abdominal CT after treatment demonstrates spleen of normal size and structure

prednisolone in dose of 10-20 mg/day and renal insufficiency which stabilized (creatinine clearance 40 ml/min). Chest and abdominal CT showed absence of lymphadenopathy and hepatosplenomegaly (Figure 4). Laboratory analysis showed that ACE level was within normal limits. On the last follow-up the patient was without pulmonary and spleen sarcoidosis.

DISCUSSION

In patients with splenic sarcoidosis the disease is usually severe, persistent and chronic, and tends to affect extra-thoracic organs [8, 9, 10]. At the time when our patient experienced first signs and symptoms of splenic sarcoidosis almost 40 years ago, diagnostic procedures for sarcoidosis were developing. This case report confirms the rule that the diagnosis of sarcoidosis is more accurate when it is suspected by the doctor. Extrapulmonary presentation as the initial manifestation of the disease is often unrecognized and may mimic other etiologies. Therefore, in this patient the diagnosis of sarcoidosis remained an unsolved puzzle for over 40 years. The acute onset of the disease, with clinical manifestations of splenomegaly and hepatitis, were significant prognostic parameters of the chronic nature of the disease in our case, as well as the indicated results by other investigators [5, 11]. At that time, during the 70-ies similar examples were found in the literature when splenectomy was performed because of suspected lymphoma but later pathological finding revealed sarcoidosis [12, 13, 14]. It is well known that corticosteroids are indicated as a very effective therapeutic agent at the clinical course of "disease with no name". Possibly, temporary doses of prednisolone in the dose of 5-20 mg were not sufficient to stop this chronic inflammatory disease and besides, there were permanently appearing new problems. Thus, in our case splenomegaly was established for the first time in 1976 during laparoscopy, but also in 1987, 1991 and 2010 by ultrasound or CT examination and at that time, according to the medical data, corticosteroid therapy was started many times with different durations

(1-2 years). Spontaneous remissions of sarcoidosis occur in nearly two thirds of patients, but chronic, progressive disease may result in severe sequelae [4, 5, 10]. This could probably be the explanation for the undefined liver findings. Three times repeated liver biopsies pointed to fibrosis in a systemic disease or suspected liver TBC because of granuloma detection. Laboratory findings suggested spreading of the disease to the kidneys, furthermore biopsy of kidneys confirmed interstitial nephritis without granulomas, which was also found by Mahévas M. et al. [15] in 10 of 43 examined patients. Therapy with azathioprine and corticosteroids during the next two years did not stop the progression of chronic renal failure but the progression was relatively slow during the next 10 years, with proteinuria as can be expected in chronic mainly tubulointerstitial processes. During 2006, when corticosteroid therapy was stopped, radiological, bronchoscopy and pulmonary changes appeared which was typical of sarcoidosis. For the first time, after a lymph node biopsy epithelioid non-caseating granuloma verisimilar sarcoidosis was established. On corticoid therapy a complete remission was achieved. After long time (1991-2009) the patient was without splenomegaly but in 2010, the disease reactivated with enlarged spleen and diffuse hypodense nodules; a rare form of spleen sarcoidosis seen on abdominal CT that was previously reported in the literature [16]. Chest CT and high level of ACE confirmed reactivation of sarcoidosis.

At the end it is very important to note that during a long-term follow-up period there was no development of hypersplenism, anemia or elevated transaminases. Only once, hypercalcemia was detected, but calciuria was not measured because GFR was less than 60 ml/min. All the time the high sedimentation rate as well as hypergammaglobulinemia was presented as signs of nonspecific inflammation. Finally, after 5 months of corticosteroid therapy the patient was again in a complete remission. Also, this case is interesting because of the presence of sarcoidosis in the patient's family (patient's son also had recurrent pulmonary sarcoidosis). It is possible that genetic factors and environmental agents of infection may result in autoimmune response that is manifested as sarcoidosis [17]. But it is also likely that genetic factors may be important in defining the pattern of disease presentation and progression as well as its overall prognosis. In conclusion, clinical manifestations of sarcoidosis, especially abdominal localization are extremely heterogeneous and overlap with a wide spectrum of diseases, and due to this fact biopsy and pathologic confirmation of sarcoidosis is a necessity whenever possible. Final diagnosis of spleen sarcoidosis can be confirmed in the presence of pathologically verified sarcoidosis of the lungs as in our case.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by the Ministry of Science and Technological Development of Serbia, contract No. 175046, 2011-2014.

REFERENCES

1. James DG, Zumla A. The Granulomatous Disorders. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
2. Milovanović A, Milovanović J, Torbica N. Ocena radne sposobnosti kod neurosarkoidoze. Srp Arh Celok Lek. 2006; 134(5-6):238-40.
3. Morgenthau SA, Iannuzzi MC. Recent advances in sarcoidosis. Chest. 2011; 139(1):174-82.
4. Sestini P, Marchi B, Marri D. Liver disorders in pulmonary sarcoidosis. Sarcoidosis. 1993; 10:177-9.
5. James DG, Sherlock S. Sarcoidosis of the liver. Sarcoidosis. 1994; 11:2-6.
6. Čolović N, Čemerikić V, Čolović R, Zogović S, Stojković M. Hamartom slezine. Srp Arh Celok Lek. 2000; 128(3-4):331-4.
7. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman RP, Cordier JF, du Bois R, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diff Lung Dis. 1999; 16:149-73.
8. Salazar A, Mañá J, Corbella X, Albareda JM, Pujol R. Splenomegaly in sarcoidosis: a report of 16 cases. Sarcoidosis. 1995; 12:131-4.
9. Fordice J, Katras T, Jackson RE, Cagle PT, Jackson D, Zaleski H, et al. Massive splenomegaly in sarcoidosis. Sou Med J. 1992; 85:774-8.
10. Judson M. Hepatic and splenic sarcoidosis in Baughmans sarcoidosis. Lung Biology in Health and Diseases. 2006; 26:571-92.
11. Sharma OP, Vucinic V, James DG. Splenectomy in sarcoidosis: indications, complications, and long-term follow-up. Sarcoidosis Vasc Diff Lung Dis. 2002; 19(1):66-70.
12. Longcope WT, Freiman DG. A study of sarcoidosis based on a combined investigation of 160 cases including 30 autopsies from The Johns Hopkins Hospital and Massachusetts General Hospital. Medicine (Baltimore). 1952; 31:1-132.
13. Sharma OP. Splenic rupture in sarcoidosis: Report of unusual case. Am Rev Respir Dis. 1967; 96:101-2.
14. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Posplenectomy and hyposplenic states. Lancet. 2011; 378(9785):86-97.
15. Mahévas M, Lescure FX, Boffa JJ, Delastour V, Belenfant X, Chapelon C, et al. Renal sarcoidosis: clinical, laboratory, and histological presentation and outcome in 47 patients. Medicine (Baltimore). 2009; 88(2):98-106.
16. Warshawer DM, Dumbleton SA, Molina PL, Yankaskas BC, Parker LA, Woosley JT. Abdominal CT findings in sarcoidosis: radiologic and clinical correlation. Radiology. 1994; 192:93-8.
17. Schurmann M, Lympay PA, Philipp R, Muller-Myhsok B, Wurm K, Schlaak M, et al. Familial sarcoidosis is linked to the major histocompatibility complex region. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162(3):861-4.

Мистерија звана саркоидоза: четрдесет и четири године клиничког праћења хроничне системске болести

Весна Шкодрић-Трифунковић^{1,2}, Виолета Вучинић^{1,2}, Сања Симић-Огризовић^{1,3}, Ружа Стевић^{1,4}, Михаило Стјепановић², Катарина Илић⁵, Живорад Савић⁴

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

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

³Клиника за нефрологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁴Центар за радиологију и магнетну резонанцу, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁵Катедра за фармакологију, Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Ово је приказ болеснице старе 61 годину. С обзиром на то да су од првих симптома болести до коначне дијагнозе саркоидозе прошле 44 године, то је био разлог да овај случај објавимо.

Приказ болесника Током наведеног периода с времена на време су се јављале полиморфне тегобе, као што су адинамија, мучнина, бол у трбуху, артралгија, миалгија, губитак телесне тежине (8–10 kg) итд. У клиничкој слици доминирали су спленомегалија, хепатитис и артралгија, а касније се развила и хронична инсуфицијенција бубрега. У лабораторијским анализама маркери инфламације и аутоантитела били су повишени. Болесница је била хоспитализована у

различитим интернистичким клиникама (гастроентерологија, алергологија, реуматологија, нефрологија, пулмологија). Биопсија јетре је урађена три пута, биопсија бубрега и ректума једном и на крају су урађене бронхоскопија и биопсија плућа. Коначно, четрдесет година након почетка првих симптома болести, 2006. године је потврђена дијагноза саркоидозе плућа.

Закључак Коначна дијагноза саркоидозе слезине постављена је после патохистолошке потврде саркоидозе плућа. Овај случај је посебно занимљив због постојања фамилијарне саркоидозе (син болеснице је такође боловао од рецидивирајуће саркоидозе плућа).

Кључне речи: саркоидоза; јетра; слезина; плућа; бубрег

Примљен • Received: 11/08/2011

Прихваћен • Accepted: 04/07/2012

Билиобронхијална фистула као последица бенигне стенозе и перкутане дилатације жучних водова

Радоје Чоловић¹, Никица Грубор^{1,2}, Марко Каитовић², Стојан Латинчић², Наташа Чоловић^{1,3}

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

²Прва хируршка клиника, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Клиника за хематологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Билиобронхијална фистула се ретко јавља. Веома ретко је конгенитална, знатно чешће је компликација ехинококуса јетре, гнојних апсцеса јетре, тешке повреде или ресекције јетре и рецидивног холангитиса због бенигне стенозе жучних водова и холедохолитијазе. Основни узроци билиобронхијалне фистуле су опструкција билијарног тракта и инфективни процеси у јетри.

Приказ болесника Аутори приказују 56-годишњег мушкарца с бенигном стенозом хепатикојејуностије начињене после хируршке повреде жучног вода код којег је билиобронхијална фистула настала после вишегодишњих и вишеструких напада холангитиса, понављаних перкутаних дренажа апсцеса јетре и перкутаних дилатација бенигне стенозе анастомозе. Током вишегодишњих напада холангитиса код болесника су се развили комплекс атрофија – хипертрофија, портна хипертензија, асцитес, варикозитети једњака другог степена и спленомегалија. Иако је билиобронхијална фистула решена технички врло успешном реконструкцијом, операција је имала ограничену вредност јер је успешна хируршка реконструкција урађена касно, када су већ настале трајне последице на јетри и интрахепатичким жучним водовима.

Закључак Хируршка реконструкција треба да се размотри благовремено, као потенцијално боље решење за стенозу билиодигестивне анастомозе, пре него што се индикује перкутана дилатација. Колико је ауторима познато, сличан случај билиобронхијалне фистуле као последице перкутане дилатације раније није приказан у литератури.

Кључне речи: бенигна стеноза; жучни вод; перкутана дилатација; билиобронхијална фистула

УВОД

Билиобронхијалне фистуле (ББФ) се врло ретко јављају. Према нашем искуству, најчешће су последица загнојене ехинококусне цисте јетре. Пет од укупно осам ББФ које смо оперисали током последњих 35 година биле су компликација загнојеног ехинококуса јетре, а три последица бенигне стенозе жучног вода, од којих код једног болесника после перкутане дилатације стенозе. Следи приказ овог болесника.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Мушкарац стар 56 година први пут је оперисан због калкулозе жучне кесе новембра 1998. године у регионалној установи. Током операције дошло је до непримећене повреде главног жучног вода. Због опструкционе жутице изазване лигатуром заједничког хепатикуса и билијарног перитонитиса, после шест дана урађене су нова операција и хепатикојејуностомија, након које се болесник опоравио. Међутим, пет месеци касније почели су тешки напади холангитиса због чега је болесник упућен на болничко лечење. Од 2000. до 2004. године у другој

установи пет пута су му рађене перкутане дренаже апсцеса јетре, а на крају и перкутана дилатација стенозе билиодигестивне анастомозе хепатикојејуностомије, након које се развила билиобронхијална фистула, због које су му новембра 2005. године урађене нетипична ресекција доњег лобуса десног плућног крила и експлорација „ложе субхепатис“. Међутим, убрзо након операције поново је настала билијарна фистула, и то наизменично билиоторакална и билиобронхијална. Испитивањима су доказане билијарна цироза, спленомегалија, портна хипертензија с варикозитетима једњака другог степена и општи маразам. У таквом стању болесник је упућен у нашу установу, где је примљен крајем јуна 2006. године.

У време пријема билиоторакална фистула се била затворила, а болесник је искашљавао до 800 ml тамнозелене инфициране жучи (Слика 1). У лабораторијским налазима, поред високих вредности алкалне фосфатазе, гама-ГТ и седиментације, није било већих одступања од нормалних вредности. СТ налаз је одговарао измењеној јетри, с атрофијом десне и хипертрофијом леве половине јетре, односно имао је типичну слику комплекса атрофија – хипертрофија јетре, умерено дилатирани интрахепатичке жучне водове и

Correspondence to:

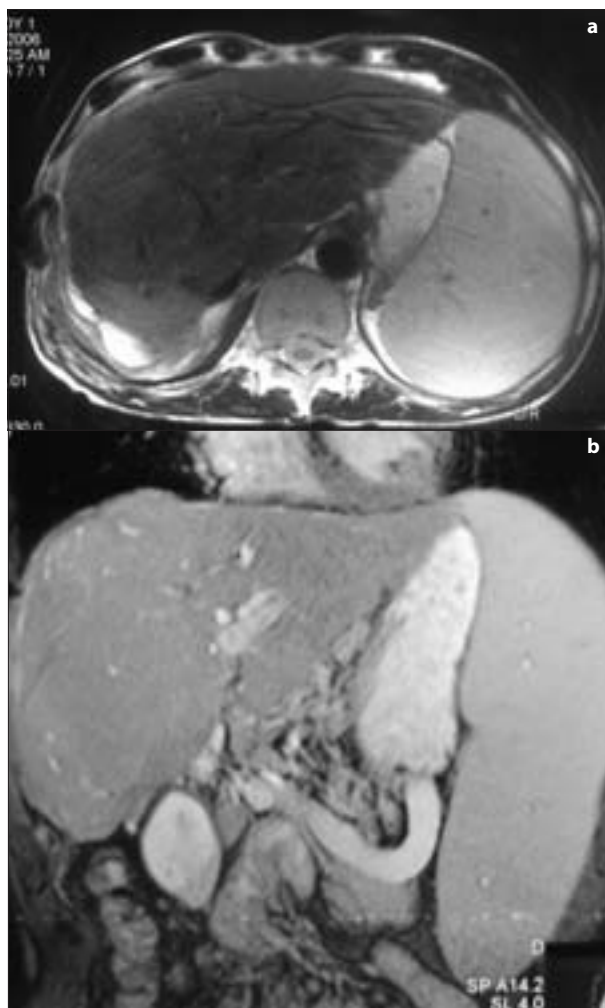
Radoje ČOLOVIĆ
Medicinski fakultet
Dr Subotića 8, 11000 Beograd
Srbija
marcolov@sbb.rs

спленомегалију (Слике 2а и 2б). Ултразвучни налаз је одговарао СТ налазу. MRCP је указао на тешке промене на интрахепатичким жучним водовима, али и на дилатирани хоризонтално постављен леви дуктус хепатикус, погодан за анастомозу и стенозу претходне хепатикојејуностије (Слика 3). РТС налаз је био у складу с MRCP налазом. Рендгенски снимак плућа показао је блажи фиброторакс десно, подигнуту и непокретну десну хемидијафрагму и остале резидууме раније операције на десном плућном крилу (Слика 4). Ендоскопским прегледом потврђени су варикозитети једњака другог степена.

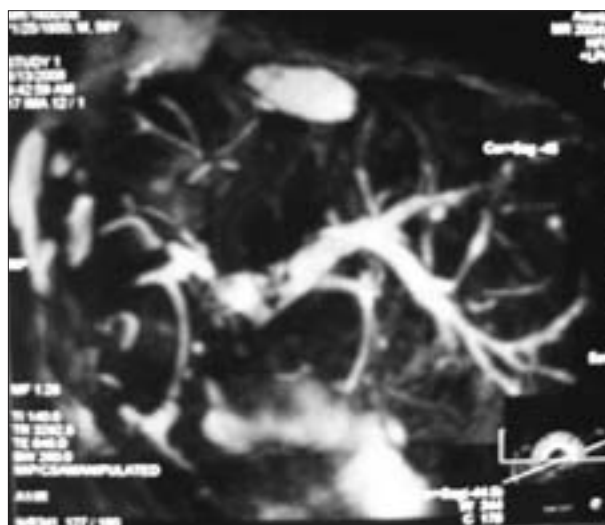
Болесник је оперисан почетком јула 2006. године по старом резу, тј. кроз десну субкосталну лапаротомију. После опсежне адхезиолизе установљени су: комплекс атрофија – хипертрофија и циротична јетра, неравна, тврда, веома увећана лева страна јетре и атрофична десна страна јетре (Слика 5), чији је један жучни вод комуницирао с плућима кроз отвор на десној хемидијафрагми (Слике 6 и 7), знаци портне хипертензије (дилатирани вене портног слива, асцит и спленомегалија), неадекватна цревна вијуга по Руу (*Roux*), која је морала бити реконструисана, и стеноза хепатикојејуностије од око 1 *cm*. У врло тешким условима урађена је дезанастомоза, а затим широка реанастомоза, тј. хепатикојејуностија с левим хепатикусом, уз трансинтестиналну дренажу оба хепатикуса. Иако је контролна холангиографија показала да је анастомоза широко проходна (Слика 8) и болесник није више искашљавао жуч, постоперациони опоравак био је продужен, спор и праћен компликацијама, губитком доста асцита, хипоалбуминемијом, споријим заостањем ране, спорим растом телесне тежине и с општим стањем, тако да је могао бити пуштен кући тек 78 дана после операције. Два месеца касније болесник је преминуо због крварења из варикозитета и инсуфицијенције јетре.



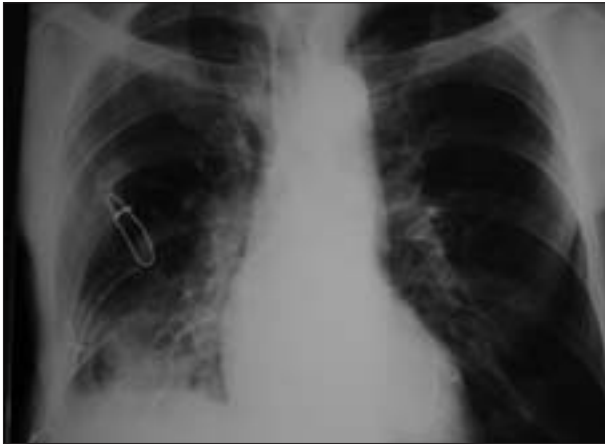
Слика 1. Чаша с искашљаном инфицираном жучи
Figure 1. Showing glass with expectorated infected bile



Слика 2. Попречни (а) и уздужни (б) снимак показују комплекс атрофија – хипертрофија и спленомегалију
Figure 2. Transverse (a) and longitudinal (b) scan showing atrophy/hypertrophy complex and splenomegaly



Слика 3. MRCP показује стенозу хепатикојејуностије одмах испод конфлуенса хепатичких жучних водова, неправилно дилатирани интрахепатичке жучне водове и хоризонтално постављен леви ductus hepaticus, који је погодан за анастомозу
Figure 3. MRCP showing stricture of the hepaticojunctionostomy just below the convergence of the hepatic ducts, irregularly dilated intrahepatic ducts, dilated and almost horizontal left hepatic duct suitable for the anastomosis



Слика 4. Радиографски снимак плућа показује резидууме од операције на плућима
Figure 4. Showing chest X-ray after previous lung surgery



Слика 5. Изглед јетре на операцији. Десна половина јетре потпуно је атрофична, а лева хипертрофична и циротично измењена.
Figure 5. Showing almost completely atrophic right hemiliver and hypertrophic and cirrhotic left hemiliver.



Слика 6. Билијарна фистула на површини атрофичне десне половине јетре која комуницира са десним хепатикусом и пружа се навише, ка дијафрагми
Figure 6. Biliary fistula at the surface of the atrophic right hemiliver communicating with right hepatic duct extending upwards towards diaphragm



Слика 7. Отвор фистуле на десној хемидијафрагми који води у десно плућно крило
Figure 7. Opening on the right hemidiaphragm leading to the right lung



Слика 8. Постоперациона холангиографија начињена кроз трансинтестиналне дренаже показује широку анастомозу између левог хепатикуса и цревне вијуге по Руу. Најтеже промене су изражене на десном *ductus hepaticus*.
Figure 8. Postoperative cholangiography performed through trans-intestinal drains showing anastomosis between left hepatic duct and Roux-en-Y jejunal limb. Right hepatic duct and its branches suffered more serious changes.

ДИСКУСИЈА

Најчешћи узрок ББФ у земљама с распрострањеном ехинококозом јетре је инфекција цисте до које долази услед комуникације са жучним водовима [1, 2, 3]. У развијеним земљама ББФ је најчешће компликација ресекција јетре, поготово ако је при том рађена и анастомоза жучних водова с цревом [4, 5, 6]. ББФ може бити и конгенитална [7], последица пиогеног [8] или амбног апсцеса [9], холедохолитијазе [10], перкутане трансхепатичке холангиографије [11], радиофреквентне аблације [12], хроничног панкреатитиса [13], конгениталног сифилиса [14] и бенигне стенозе жучних водова [15, 16, 17].

Претраживањем база научних часописа нисмо пронашли приказ ББФ настале после перкутане дилатације бенигне стенозе жучних водова, али смо нашли опис ББФ као компликације РТС [11, 18].

Механизам настанка стечене ББФ обично је у вези с истовременим постојањем билијарне опструкције и инфекције, услед чега се апсцес јетре или апсцес субфренијума који комуницира с опструираним жучним водовима кроз дијафрагму и плућа испразни у бронхијални систем, након чега уследи искашљавање жучи.

ББФ је клинички лако дијагностиковати јер је клиничка слика типична. Искашљавање, најпре гноја а затим жучи, настаје после дужег периода високе фебрилности, након чега уследи олакшање клиничких

знакова инфекције. Жуч у спутуму се лако доказује клинички и лабораторијски. Клиничка демонстрација ББФ није увек лака, а понекад захтева и врло прецизне методе [5, 7].

Лечење ББФ, па и оне изазване бенигном стенозом, подразумева, пре свега, да се безусловно мора уклонити билијарна опструкција и обезбедити добра дренажа последичног гнојног апсцеса јетре. То се понекад може постићи нехируршким путем (ендоскопски) [10, 19] или перкутаном интервенцијом, дилатацијом стенозе и перкутаном билијарном дренажом [16]. Хируршко збрињавање је најчешће неопходно. Оно мора укључити и дренажу апсцеса и решавање билијарне опструкције, а пожељна је и ексцизија фистулозног тракта [17].

Рано откривање и лечење субфреничног или хепатичког апсцеса, као и билијарне опструкције, најбоља су превенција ББФ [20].

Аутори верују да се пре индиковања перкутане дилатације бенигне стенозе жучног вода или стеноичне билиодигестивне анастомозе квалификован билијарни хирург мора консултовати, како би се изабрало најбоље решење за сваког болесника понаособ и да се у случају неуспешне перкутане дилатације хируршка реконструкција мора благовремено размотрити пре него што настану неповратне промене на јетри, интрахепатичким жучним водовима и другим органима, после којих и технички најуспешнија реконструкција има ограничену вредност.

ЛИТЕРАТУРА

- Gerazounis M, Athanassiadi K, Metaxas E, Athanassiou M, Kalantzi N. Bronchobiliary fistulae due to echinococcosis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002; 22:306-8.
- Uzun K, Ozbay B, Etlik O, Kotan C, Gencer M, Sakarya ME. Bronchobiliary fistula due to hydatid disease of the liver: a case report. *Acta Chir Belg.* 2002; 102(3):207-9.
- Bilanović D, Zdravković D, Tošković B. Biliobronhijalna fistula nastala kao posledica ehinokokne bolesti jetre i hololedoholitijaze. *Med Pregl.* 2009; 62(5-6):281-4.
- Adachi T, Tajima Y, Kuroki T, Mishima T, Kitasato A, Tsutsumi R. Demonstration of a biliobronchial fistula with a hepatointestinal acid scan. *Am J Surg.* 2006; 191:794-6.
- Ragozzino A, De Rosa R, Galdiero R, Maio A, Manes G. Bronchobiliary fistula evaluated with magnetic resonance imaging. *Acta Radiol.* 2005; 46:452-4.
- Lucero Pizones JA, Iglesias Lopez A, Alcazar Iribarren Marin M, Marquez Galan JL. Bronchobiliary fistula secondary to biliary stricture after hepatectomy. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005; 97:135-6.
- Aguilar C, Cano R, Camasca A, Gonzales J, Rivera J, Del Pino T, et al. Congenital bronchobiliary fistula detected by cholescintigraphy. *Rev Gastroenterol Peru.* 2005; 25:216-8.
- Moawad F, Truesdell A, Mulhall B. A "fishy" cough: hepatobronchial fistula due to a pyogenic liver abscess. *N Z Med J.* 2006; 119(1231):U1906.
- Deshmukh H, Prasad S, Patankar T, Patel V. Percutaneous management of a broncho-biliary fistula complicating ruptured amebic liver abscess. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94:289-90.
- Moreira VF, Arocena C, Cruz F, Alvarez M, San Roman AL. Bronchobiliary fistula secondary to biliary lithiasis. *Treatment by endoscopic sphincterotomy.* *Dig Dis Sci.* 1994; 39:1994-9.
- Sauberli H, Wirth W. Bronchobiliary fistula as a rare complication of percutaneous transhepatic cholangiography (PTC). *Rofo.* 1982; 137:348-50.
- Kim YS, Rhim H, Sung JH, Kim SK, Kim Y, Koh BH, et al. Bronchobiliary fistula after radiofrequency thermal ablation of hepatic tumor. *J Vasc Interv Radiol.* 2005; 16:407-10.
- Eck BD, Passinault WJ. Bronchobiliary fistula. A rare complication of chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1996; 20:213-6.
- Nishimura S, Nakagawa Y, Sakata T, Suga M, Ando M. Bronchobiliary fistula. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* 1996; 34:689-93.
- Turiáf J, Hepp J, Blanchon P. Biliobronchial fistula following postoperative stenosis of the common bile duct; reconstruction of a bile evacuation duct by surgical choledochoduodenal anastomosis; recovery. *J Fr Med Chir Thorac.* 1956; 10:60-7.
- Schwartz ML, Coyle MJ, Aldrete JS, Keller FS. Bronchobiliary fistula: complete percutaneous treatment with biliary drainage and stricture dilation. *Radiology.* 1988; 168:751-2.
- Freitag S, Schramm H. Bronchobiliary fistula as sequela of the stenosis of hepaticojunostomy. *Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr.* 1985; 45:117-20.
- Gothlin J, Tranberg KG. Complications of percutaneous transhepatic cholangiography (PTC). *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1973; 117:426-31.
- Yilmaz U, Sahin B, Hilmioglu F, Tezel A, Boyacioglu S, Cumhur T. Endoscopic treatment of bronchobiliary fistula: report on 11 cases. *Hepatogastroenterology.* 1996; 43:293-300.
- Warren KW, Christophi C, Armendariz R, Basu S. Surgical treatment of bronchobiliary fistulas. *Surg Gynecol Obstet.* 1983; 157:351-6.

Biliobronchial Fistula Secondary to Percutaneous Dilatation of the Benign Biliary Stricture

Radoje Čolović¹, Nikica Grubor^{1,2}, Marko Kaitović², Stojan Latinčić², Nataša Čolović^{1,3}

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

²First Surgical Clinic, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Clinic of Hematology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Biliobronchial fistula is rare. Very rarely it may be congenital, more frequently it is acquired as a complication of the hydatid cyst of the liver, pyogenic abscess, serious trauma and resection of the liver as well as recurrent cholangitis due to benign bile duct stricture or cholangiolithiasis. The main causes of the biliobronchial fistula are biliary obstruction and infectious lesion (abscess) in the liver.

Case Outline We present a 56-year-old man with benign stricture of the hepaticojejunostomy performed after operative common bile duct injury, who developed biliobronchial fistula following repeated percutaneous drainage of the liver abscess and percutaneous dilatation of the strictured anastomosis. Over the years the patient developed atrophy/hypertrophy

complex, portal hypertension, grade II esophageal varicosities, ascites and splenomegaly. Although biliobronchial fistula was solved by a successful surgical reconstruction (new wide hepaticojejunostomy), the operation had a limited value as it was performed late after permanent lesions of the liver and intrahepatic bile ducts had already developed.

Conclusion Surgical reconstruction of strictured biliodigestive anastomosis should be considered on time as a possibly better solution than percutaneous dilatation. According to the authors' knowledge, a similar case of biliobronchial fistula as a complication of percutaneous dilatation of the benign biliary stricture has not been reported before in the literature.

Keywords: benign stricture; bile duct; percutaneous dilatation; biliobronchial fistula

Примљен • Received: 12/07/2011

Прихваћен • Accepted: 07/09/2012

Combined Lymphangioma and Hemangioma of the Spleen in a Patient with Klippel–Trénaunay Syndrome

Marko Spasić¹, Dragče Radovanović¹, Dragan Čanović¹, Goran Azanjac¹, Predrag Djurdjević², Slobodanka Mitrović³

¹Surgery Clinic, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia;

²Internal Clinic, Hematology Department, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia;

³Department of Pathology, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

SUMMARY

Introduction Klippel–Trénaunay syndrome (KTS) is a very rare congenital anomaly of blood vessels, characterized by the following clinical triad: varicose superficial veins, port-wine stain and usually bony and soft tissue hypertrophy of extremities, most often located in the lower extremities. It is often accompanied by visceral manifestations, and rarely combined with splenomegaly.

Case Outline A 30-year-old female patient came to the Surgery Clinic because of occasional left hypochondrial pain. After she was diagnosed with KTS combined with splenomegaly, splenectomy was performed. Macroscopic and microscopic spleen examination indicated the presence of tumor of vascular origin, presenting a combination of lymphangioma and hemangioma.

Conclusion Diagnosed KTS demands a thorough clinical examination of the patient because of the potential presence of visceral manifestations. When splenomegaly is present, even though being often benign, splenectomy is usually performed to alleviate accompanying symptoms which occur as a result of organ enlargement and compression, to prevent rupture and consequential bleeding when the vascular spleen tumor is large, and finally to avoid a possibility of malignant transformation.

Keywords: Klippel–Trénaunay syndrome; splenomegaly; hemangioma; lymphangioma

INTRODUCTION

Klippel–Trénaunay syndrome (KTS) is a very rare congenital anomaly of blood vessels, characterized by the following clinical triad: varicose superficial veins, port wine stain and bony and/or soft tissue hypertrophy of extremities, usually unilateral and located in the lower extremities [1, 2]. Manifestation of the complete triad occurs in 63% of patients with KTS [3], but in order to diagnose its presence two signs are needed [4, 5]. This syndrome is sometimes associated with visceral vascular malformations which additionally make the patient's general condition more complex. These malformations usually include hemangiomas or lymphangiomas of the colon, small intestine, bladder, kidney, spleen, liver and central nervous system [1, 3, 6, 7, 8]. Most frequent complications are stasis dermatitis, coagulopathies, pulmonary embolism, heart failure, bleeding from altered blood vessels, mostly from the gastrointestinal and genitourinary tract. Mortality rate in patients with KTS is about 1% [3].

We are presenting a case of a 30-year-old female patient diagnosed with KTS and associated splenomegaly due to the presence of a benign tumor of vascular origin, which according to histological characteristics, represents a combination of lymphangioma and hemangioma.

CASE REPORT

A 30-year-old female patient came to the Surgery Clinic because of the occasional left hypochondrial pain that lasted for several months. During the clinical inspection a giant hemangioma was noticed on the left leg, mostly located on the thigh and to a less extent on the knee and lower leg area. The left leg was hypertrophic, deformed and shorter in comparison to the right one, which did not have any pathomorphological changes (Figure 1). Enlarged spleen was detected by abdominal palpation, whereas physical findings of other body systems were normal. The patient was diagnosed with KTS.

There was no family history of any similar diseases among the closest relatives. Immediately after admission to the Clinic, necessary laboratory and diagnostic analyses were performed. Cardiac and lung examination did not indicate any abnormalities. Magnetic resonance imaging of the abdomen showed an enormously enlarged multicystic spleen, of the largest diameter 123×101.8 mm, reaching the pelvic bones. Cysts in the spleen were up to 15 mm in diameter among which one was conspicuous with 11×10 cm in diameter, located in the upper part and filled with liquid material (Figure 2).

Laboratory analysis findings: red blood cells $3.65 \times 10^{12}/l$, hemoglobin 113 g/l, hematocrit

Correspondence to:

Marko SPASIĆ
Surgery Clinic
Clinical Center "Kragujevac"
Baranjska 16, 34000 Kragujevac
Serbia
drmspasic@gmail.com



Figure 1. Depiction of the lower extremity of the patient, a giant hemangioma of the left leg, which is hypertrophic, shortened and deformed

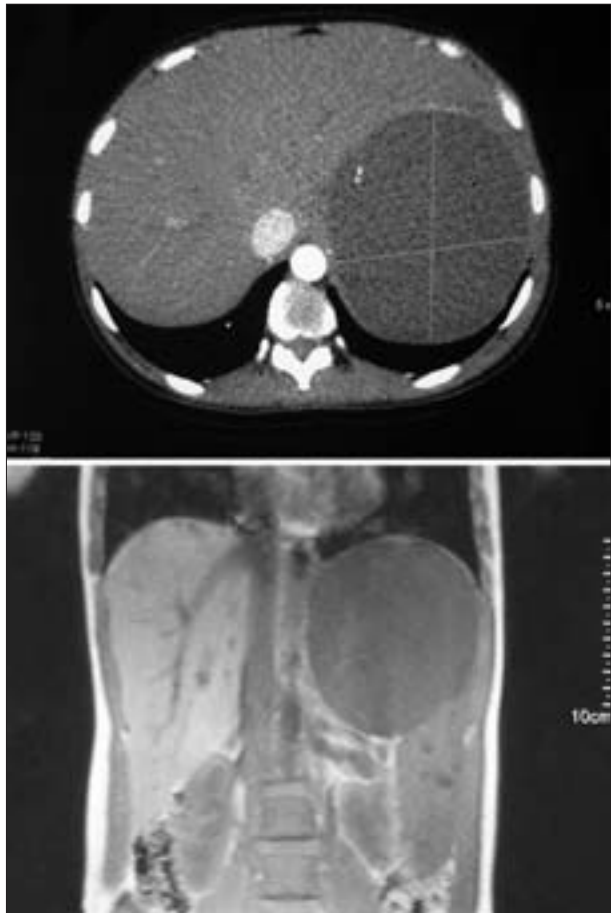


Figure 2. Magnetic resonance imaging of the lien

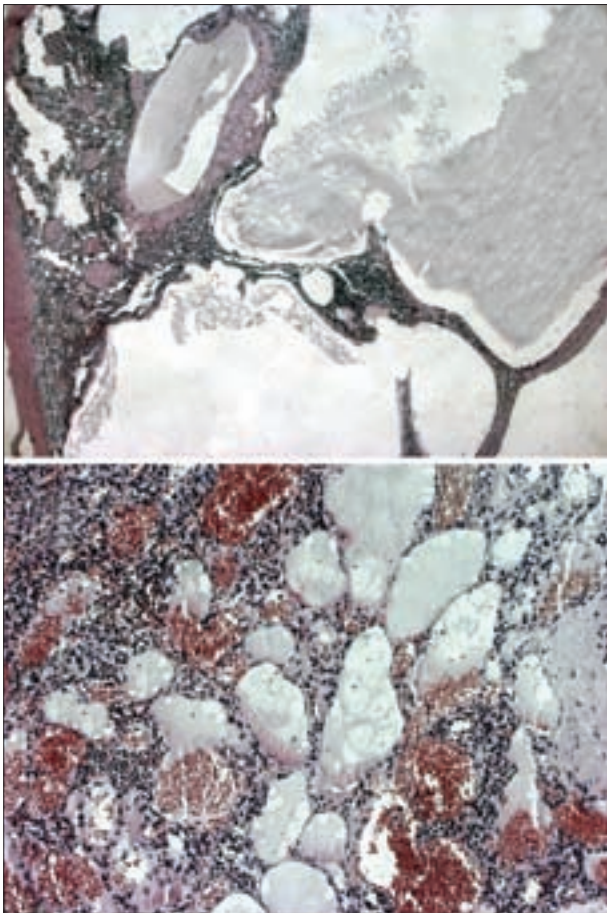


Figure 3. Histopathological finding of the spleen (hematoxylin and eosin staining, original magnification $\times 200$)

0.337, white blood cells $4.7 \times 10^9/L$, platelets $160 \times 10^9/L$, aPTT 37.9 s, INR 1.267, fibrinogen 1.676 g/l. Due to the enormously enlarged spleen and accompanying symptoms, elective splenectomy was indicated. Laparotomy was performed by opening the abdomen with a left subcostal incision and an intraoperatively enormously enlarged spleen, approximately 260 mm in diameter, was noticed. Splenectomy was performed in the usual way, without any significant bleeding during the intervention. Removed spleen was sent for pathohistological analysis. Macroscopically, removed spleen weighted 550 g, and was $260 \times 150 \times 65$ mm in diameter, grey brown in color, with uneven surface. Tissue sections showed a larger number of cystic spaces, sized from a few millimeters to several centimeters (the largest cavity was 11 cm in diameter), which were partially filled with blood and partially with a yellowish clear content. On the periphery of the multicystic mass, a zone of brown red spleen tissue was noticed. Microscopically, a tumor was detected in the spleen, which was composed of numerous dilated lymph and venous blood vessels, irregular in shape, consisting of either blood or eosinophil content and coated with flattened endothelial cells. The surrounding spleen tissue, apart from a mild degree of white pulp atrophy and hyaline degeneration of the blood vessel walls, did not indicate any other histological changes. The diagnosis of benign tumor was passed, and the tumor was determined to be a combination of spleen lymphangioma and hemangioma (Figure 3). The postoperative course was normal, and the patient was discharged three weeks after surgery.

DISCUSSION

Klippel-Trénaunay syndrome (KTS) represents a combination of port wine stain, varicose veins and hypertrophy of bones and/or soft tissues. The syndrome was described for the first time by Klippel and Trénaunay in 1900 [9]. Frederic Parcs Weber described a similar triad in 1907, but accompanied by arterial/vein fistulas as primary pathology [10].

Although being very rare, KTS is described well in the literature. Analysis of the largest published series of 268 patients has reported that port wine stains were present in 98%, pathomorphological vein changes in 72%, and extremity hypertrophy in 67% of patients [3]. Vein malformations often involve agenesis, hypoplasia, persistent embryonic veins, valvular insufficiency and aneurysms.

Even though the etiology of this syndrome is unknown, there are more and more data about the connection with heterogeneous gene mutations [11]. Szilagyi et al. [12] noted that the possible cause was an abnormal development of mesoderm causing the enlargement in size and vein number, which led to bone and soft tissue hypertrophy. This theory is supported by the opinion according to which mesodermal abnormality is actually a result of defect in vascular endothelial growth factor (VEGF) mediated by vascular remodeling [13]. Most of KTS cases are sporadic and congenital trend has not been confirmed yet, although cases within the same family have been recorded [14]. In the series of 114 patients, two families with congenital

KTS have been recorded, as well as the phenomenon of family hemihypertrophy of lower extremities within the first degree relatives [15]. KTS manifests at birth or early childhood. In 75% of cases it manifests before the age of 10 years, being equally frequent within both genders, regardless of race [3, 13]. Our patient was diagnosed with KTS immediately after birth. Patients with this syndrome often have systematic manifestations as visceral vascular malformations. Most often they involve hemangiomas and/or lymphangiomas with the incidence of up to 56% in some series [16]. Skin malformations in KTS are mostly capillary hemangiomas. Skin capillary malformations are diffuse or mostly located on the hypertrophic extremity side. Lower extremities are affected in about 95% of cases [3, 13]. In the case of the patient we present, hypertrophy and hemangioma are located on the left leg. Depth of affected tissue also varies; changes can be limited to the skin only or can affect subcutaneous tissue, muscles and bones [8]. The spleen is rarely affected in patients with KTS, and can appear as splenomegaly, hemangioma and/or lymphangioma of the spleen [2, 8]. In the case of our patient, splenomegaly was caused by a mixed tumor of vascular origin with characteristics of both hemangioma and lymphangioma. The available literature records only two cases of KTS with associated lymphangiohemangioma of the spleen [8, 17]. Data also indicate that this type of vascular malformations is often followed by disorders of hemostasis, especially in patients with coagulopathies [18, 19]. A mild degree of disorder was noticed in our patient, and was successfully treated. The diagnosis of a visceral tumor mass of vascular origin is easily made. Percutaneous biopsy is not recommended due to high bleeding risk. Noninvasive visualization imaging methods as ultrasonography, computerized tomography, magnetic resonance imaging and lymphoscintigraphy are sufficient and often used for diagnosis and evaluation of these changes. Both hemangiomas and lymphangiomas are slow-growing tumors. Although most of spleen tumors are benign, yet they are incomparably rarer than those located in the liver. They mainly cause symptomatology which occurs as a consequence of pressure on the surrounding structures. There is often undefined pain which can be seen from our presentation. Sometimes lymphangiomas are associated with lymphangiomatosis located in the mediastinum, retroperitoneum, axilla or neck, whereas KTS hemangiomas are often associated with generalized malformations of blood vessels. Lymphangiomas are rarely unilocular or more often, as in this case, made of numerous septated cystic areas [20]. Pathohistologically they are coated with a single row of flattened endothelium containing unstructured eosinophilic content in the lumen, with detached lymphocytes, in contrast to vascular hemangioma areas which consist of blood. Hemangiomas grow as a single tumor or they occur in multiple areas, they can be localized or diffuse lesions, and histologically in a capillary or diffuse form. Usually they are small (1-3 cm in diameter), rarely bigger in diameter, and sporadically enormous in size. Complications are spleen rupture, hypersplenism and malignant transformation [21].

It is difficult to predict the outcome of hemangiomas in solid organs. Prognosis is mostly good, but there is always a risk of rupture due to minor trauma. Changes in diameter larger than 4 cm indicate increased susceptibility to rupture (with incidence of 25%) and can lead to fatal bleeding [22, 23]. In adult patients ruptures or other complications have not been recorded due to monitoring and applied conservative methods. [24] Given that in our patient spleen hemangioma was larger than 4 cm and that

she had symptoms such as pain in the left hypochondrium, splenectomy was absolutely indicated.

It should be kept in mind that in patients with KTS, although extremely rare, there is a possibility of systemic manifestations usually in the form of generalized angiomatosis, which requires detailed diagnostic tests in order to timely detect any changes in the internal organs and start with treatment and prevention of complications, which can be fatal for a patient.

REFERENCES

- Kocaman O, Alponat A, Aygün C, Gürbüz Y, Sarisoy HT, Celebi A, et al. Lower gastrointestinal bleeding, hematuria and splenic hemangiomas in Klippel-Trenaunay syndrome: a case report and literature review. *Turk J Gastroenterol*. 2009; 20:62-6.
- Hamano K, Hiraoka H, Kouchi Y, Fujioka K, Esato K. Klippel-Trenaunay syndrome associated with splenomegaly: report of a case. *Surg Today*. 1995; 25:272-4.
- Jacob AG, Driscoll DJ, Shaughnessy WJ, Stanson AW, Clay RP, Gloviczki P. Klippel-Trenaunay syndrome: spectrum and management. *Mayo Clin Proc*. 1998; 73:28-36.
- Lee A, Driscoll D, Gloviczki P, Clay R, Shaughnessy W, Stans A. Evaluation and management of pain in patients with Klippel-Trenaunay syndrome: a review. *Pediatrics*. 2005; 115:744-9.
- Tsaridis E, Papasoulis E, Manidakis N, Koutroumpas I, Lykoudis S, Banos A, et al. Management of a femoral diaphyseal fracture in a patient with Klippel-Trenaunay-Weber syndrome: a case report. *Cases J*. 2009; 2:8852.
- Rubenwolf P, Roosen A, Gerharz EW, Kirchhoff-Moradpour A, Darge K, Riedmiller H. Life-threatening gross hematuria due to genitourinary manifestation of Klippel-Trenaunay syndrome. *Int Urol Nephrol*. 2006; 38:37-40.
- Cha SH, Romeo MA, Neutze JA. Visceral manifestations of Klippel-Trenaunay syndrome. *Radiographics*. 2005; 25:1694-7.
- Jindal R, Sullivan R, Rodda B, Arun D, Hamady M, Cheshire NJ. Splenic malformation in a patient with Klippel-Trenaunay syndrome: a case report. *J Vasc Surg*. 2006; 43:848-50.
- Klippel M, Trénaunay P. Du naevus variqueux ostéo-hypertrophique. *Arch Gen Med (Paris)*. 1900; 3:641-72.
- Weber FP. Angioma formation in connection with hypertrophy of limbs and hemi-hypertrophy. *Br J Dermatol*. 1907; 19:231-5.
- Meier S. Klippel-Trenaunay syndrome: a case study. *Adv Neonatal Care*. 2009; 9:120-4.
- Szilagyi DE, Smith RF, Elliott JP, Hageman JH. Congenital arteriovenous anomalies of the limbs. *Arch Surg*. 1976; 111:423-9.
- Berry SA, Peterson C, Mize W, Bloom K, Zachary C, Blasco P, et al. Klippel-Trenaunay syndrome. *Am J Med Genet*. 1998; 79:319-26.
- Hofer T, Frank J, Itin PH. Klippel-Trenaunay syndrome in a monozygotic male twin: supportive evidence for the concept of paradominant inheritance. *Eur J Dermatol*. 2005; 15:341-3.
- Aelvoet GE, Jorens PG, Roelen LM. Genetic aspects of the Klippel-Trenaunay syndrome. *Br J Dermatol*. 1992; 126:603-7.
- Maari C, Frieden IJ. Klippel-Trénaunay syndrome: the importance of "geographic stains" in identifying lymphatic disease and risk of complications. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51:391-8.
- Goncalves LF, Rojas MV, Vitorello D, Pereira ET, Pereima M, Saab Neto JA. Klippel-Trenaunay syndrome presenting as massive lymphangiohemangioma of the thigh: prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000; 15:537-41.
- Redondo P, Aguado L, Marquina M, Paramo JA, Sierra A, Sánchez-Ibarrola A, et al. Angiogenic and prothrombotic markers in extensive slow-flow vascular malformations: implications for antiangiogenic/antithrombotic strategies. *Br J Dermatol*. 2010; 162:350-6.
- Beier UH, Schmidt ML, Hast H, Kecskes S, Valentino LA. Control of disseminated intravascular coagulation in Klippel-Trenaunay-Weber syndrome using enoxaparin and recombinant activated factor VIIa: a case report. *J Med Case Reports*. 2010; 19(4):92.
- Bezzi M, Spinelli A, Pierleoni M, Andreoli G. Cystic lymphangioma of the spleen: US-CT-MRI correlation. *Eur Radiol*. 2001; 11:1187-90.
- Simasa A, Matosc C, Lopes da Silva R, Brotasa V, Pereira A, Ibinod ET. Epithelioid angiosarcoma in a patient with Klippel-Trénaunay-Weber syndrome: an unexpected response to therapy. *Case Rep Oncol*. 2010; 3:148-53.
- Zhen-Kai W, Fang-Yu W, Ren-Min Z, Jiong L. Klippel-Trenaunay syndrome with gastrointestinal bleeding, splenic hemangiomas and left inferior vena cava. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(12):1548-52.
- Karakayali F, Basaran C, Soy EA, Karakus S, Yabanoglu H, Moray G, et al. Spontaneous spleen rupture and rectus sheath hematoma in a patient with Klippel-Trenaunay syndrome: report of a case. *Surg Today*. 2010; 40(2):154-7.
- Willcox TM, Speer RW, Schlunkert RT, Sarr MG. Hemangioma of the spleen: presentation, diagnosis, and management. *J Gastrointest Surg*. 2000; 4:611-3.

Комбиновани лимфангиом и хемангиом слезине код болеснице с Клипел–Тренонеовим синдромом

Марко Спасић¹, Драгче Радовановић¹, Драган Чановић¹, Горан Азањац¹, Предраг Ђурђевић², Слободанка Митровић³

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

²Интерна клиника, Центар за хематологију, Клинички центар „Крагујевац“, Крагујевац, Србија;

³Служба за патологију, Клинички центар „Крагујевац“, Крагујевац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Клипел–Тренонеов (*Klippel-Trénaunay*) синдром (КТС) је врло ретка урођена аномалија крвних судова коју одликује следеће клиничко тројство: проширене површинске вене, малформације капилара коже и обично једнострана хипертрофија коштаног и меког ткива екстремитета (најчешће на доњим екстремитетима). Често је праћен висцералним манифестацијама, а само ретко је удружен са спленомегалијом.

Приказ болесника Болесница стара 30 година јавила се на Клинику за хирургију због повремених болова у левом хипохондријуму трбуха. Постављена је дијагноза КТС удруженог са спленомегалијом, након чега је урађена спленек-

томија. Макроскопски и микроскопски преглед слезине указали су на тумор васкуларног порекла, на комбинацију лимфангиома и хемангиома.

Закључак Дијагностикован КТС захтева детаљна клиничка испитивања болесника због могућности постојања висцералних манифестација. Уколико постоји спленомегалија, иако је она најчешће бенигне природе, спленектомија се обично врши да ублажи пратеће симптоме који настају услед увећања органа и компресије, да спречи руптуру и последично крварење када је васкуларни тумор слезине великих димензија, те да би се избегла могућност малигне трансформације.

Кључне речи: Клипел–Тренонеов синдром; спленомегалија; хемангиом; лимфангиом

Примљен • Received: 20/07/2011

Ревизија • Revision: 24/11/2011

Прихваћен • Accepted: 25/11/2011

PFA-100 Test in the Detection of Platelet Dysfunction and Monitoring DDAVP in a Patient with Liver Cirrhosis Undergoing Inguinal Hernia Repair

Dragica Vučelić¹, Milka Golubović², Miloš Bjelović^{1,3}

¹Clinic of Digestive Surgery, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

²Center of Medical Biochemistry, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

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

SUMMARY

Introduction Hemostatic abnormalities in liver cirrhosis are complex and multifactorial and may predispose to prolonged hemorrhage following invasive procedures. Due to increased perioperative bleeding risks, patients with cirrhosis should undergo elective surgery after making medical preparations. It has been shown that 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP), desmopressin, can be used as a safe and effective remedy in preventing and treating bleeding in cirrhotics. However, there is still scarce information of adequate test(s) for assessing effects of DDAVP in platelet dysfunction. The use of platelet function analyzer-100 (PFA-100) allows more reliable assessment of impaired primary hemostasis as well as follow-up of hemostatic changes induced by DDAVP effects.

Case Outline In a 49-year-old male with ethylic liver cirrhosis and prolonged bleeding time scheduled for elective left side inguinal hernia repair, we carried out PFA-100 testing to investigate the patient's platelet functional status. Results were affirmative for the presence of platelet functional problems. By standard coagulation tests the patient was also identified as having secondary hemostasis. Preoperatively, PFA-100 was used to test the patient's response to a standard dose of DDAVP, which was favorable. The patient was operated after medical preparations with DDAVP and vitamin K. Neither bleeding complications nor side effects of DDAVP were recorded in the perioperative period.

Conclusion The PFA-100 is a simple and reliable test for the assessment of primary hemostasis as well as in monitoring of DDAVP therapy.

Keywords: platelet dysfunction; liver cirrhosis; surgery; PFA-100; DDAVP

INTRODUCTION

The liver plays a central and complex role in hemostasis being involved in both primary and secondary hemostasis. With the exception of von Willebrand factor (vWF), which is synthesized by the endothelium, the liver is the sole or major site of all of the recognized blood coagulation factors, several important regulatory proteins of the coagulation system (antithrombin, protein C, protein S, C₁ inhibitor, α_2 macroglobulin) and fibrinolytic proteins and their inhibitors. Furthermore, the reticuloendothelial system of the liver is responsible for clearing from the circulation all activated clotting factors, the activation complex of both coagulation and fibrinolysis, and the degradation products of fibrin and fibrinogen [1, 2, 3].

In patients with liver cirrhosis, most coagulation factors and inhibitors of the coagulation and fibrinolytic systems are markedly reduced because of impaired protein synthesis, except for vWF, factor (F) VIII:C and fibrinogen levels, which may be normal or increased. FVIII is synthesized mainly by the hepatic sinusoidal endothelial cells. Because fibrinogen is an acute-phase reactant, its synthesis tends to be preserved in patients with stable cirrhosis. Fibrinogen levels may even be el-

evated because of abnormal non-functional fibrinogen (dysfibrinogenemia) related to defective polymerization. In addition to impaired synthesis of clotting factors, excessive fibrinolysis, disseminated intravascular coagulation (DIC), thrombocytopenia and platelet dysfunction account for the diverse spectrum of hemostatic defects in chronic liver disease. Reduced hematocrit, vitamin K deficiency, enhanced production of nitric oxide (NO) and prostacyclin, and elevated levels of tissue plasminogen activator (t-PA) produced in the endothelium, all contribute to bleeding tendency. At the same time, liver disease alters the pathways of anticoagulation (decreased levels of protein C, protein S, and antithrombin). Thus patients who have advanced disease can experience severe bleeding or thrombotic complications [3-6].

Patients with cirrhosis may carry a significant risk of adverse outcome after hernia repair compared to non-cirrhotics with regard to complications caused by the deterioration of both primary and secondary hemostatic potential. Therefore, patients with cirrhosis should undergo elective hernia repair after applying adequate medical preparations [7].

When surgery is indicated, a prompt evaluation and correction of hemostatic alterations

Correspondence to:

Miloš BJELOVIĆ
Clinic of Digestive Surgery
Clinical Center of Serbia
Dr Koste Todorovića St. 6
11000 Belgrade
Serbia
m.bjelovic@med.bg.ac.rs

in liver disease are indicated [2]. In the last couple of decades, the search for pharmacological agents that can reduce perioperative blood loss has been intensive. Among pharmacological options, DDAVP, given in a single dose, is the first agent without major side effects that has been shown to shorten skin bleeding time (BT) significantly in patients with cirrhosis [8]. However, there is still no validated concept of when to use this drug and how to assess its effect in general clinical situations as well as before or during surgery [9, 10]. These uncertainties reflect insufficient knowledge of the mechanisms through which DDAVP improves platelet function and, consequently, of the adequate test(s) or mediator(s) to be evaluated for assessing biological and clinical effects of DDAVP in platelet function abnormalities [10].

Even the oldest in vivo test of platelet function, the BT has failed to predict clinical gastrointestinal bleeding or bleeding after major hepatectomy and has been largely abandoned as a routinely used test [11]. Despite attempts at standardization, the test remains poorly reproducible and subject to a large number of variables. Skin BT has considerable limitations due to technical factors (location and direction of incision), insensitivity to some significant bleeding disorders and sensitivity to some common abnormalities without any clear relationship to bleeding risk [12].

The aim of this report was to present a possible approach using PFA-100 test for reliable preoperative screening of patients with impaired primary hemostasis. We also aimed to demonstrate the utility of this test in monitoring DDAVP therapy in the responder who underwent elective surgery.

CASE REPORT

A 49-year-old male was admitted to hospital for elective surgery of the left side inguinal hernia. Ten days before admission he experienced an episode of incarcerated hernia solved in the Emergency Care by hernia reduction. Five years ago ethylic liver cirrhosis had been diagnosed. He had no personal and family history of bleeding. The patient denied of using drugs that could have affected platelet function. On admission, no signs of decompensated liver disease were detected. There were no signs of bleeding. The patient experienced a tendency to prolonged bleeding from venipuncture sites. His BT (Duke) was 6 minutes (normal range: 1-3 minutes).

We suspected that platelets might be affected and performed the platelet functional testing by the PFA-100; collagen-epinephrine (Col/Epi); collagen-ADP (Col/ADP) (Dade-Behring, Germany), and the results confirmed the presence of platelet dysfunction (Table 1). The patient was identified preoperatively as having combined hemostatic defects; acquired impaired primary hemostasis, deteriorated coagulation with prolonged activated partial thromboplastin time (APTT) and also, according to the International Normalized Ratio (INR), and also a decreased level of coagulation factors II, V and VII (Table 1).

In order to minimize blood loss and avoid allogeneic blood transfusion, we created bloodless treatment strategy

Table 1. Hemostatic parameters before and one hour after DDAVP test infusion

Hemostatic test	Results before DDAVP	Results 1 hour after DDAVP	Normal value
Bleeding time	6 min	150 s	1-3 min (Duke)
Col/Epi	199 s	118 s	94-193 s
Col/ADP	139 s	96 s	71-118 s
Platelet count	103×10 ⁹ /L	101×10 ⁹ /L	158-425×10 ⁹ /L
Hemoglobin	117 g/L	117 g/L	119-175 g/L
FVIII:C	84%	153%	50-150%
vWF:RcoF	100%	115%	50-100%
Euglobulin lysis time	>2 h	>2 h	>2 h
FII	49%	50%	70-150%
FV	34%	38%	70-150%
FVII	30%	30%	70-50%
APTT	48.2 s	42.3 s	24.3-36.8 s
INR	1.61	1.59	0.8-1.2
Fibrinogen	2.6 g/L	2.5 g/L	1.69-3.92 g/L
D-dimer	<125 µg/L	<125 µg/L	<125 µg/L

Col/Epi – collagen-epinephrine; Col/ADP – collagen adenosine diphosphate; FVIII:C – coagulation factor VIII activity; vWF:RcoF – von Willebrand factor ristocetin cofactor; APTT – activated partial thromboplastin time; INR – International Normalized Ratio

with preoperative administration of DDAVP (EmosintR, Kedrion S.p.A, Italy) and vitamin K (Konaktion MM*, Roche, France).

In preoperative assessment of individual response to desmopressin several days prior to the operation, the patient was administered a test dose of 0.3 µg/kg DDAVP diluted in 100 ml of isotonic saline and infused for 30 minutes. BT and PFA-100 test were carried out before and one hour after test drug administration. The patient responded to DDAVP with normalization of both BT and PFA-100 platelet function tests. DDAVP resulted in the correction of platelet dysfunction as determined by normalization of PFA-100:Col/Epi and PFA-100:Col/ADP. Similarly, after DDAVP infusion BT was lowered to below 3 min. This value we consider the upper clinical threshold for normal primary hemostasis. Increase of FVIII activity (FVIII:C) from 84% to 153% and of VWF ristocetin cofactor (vWF:RcoF) from 110% to 115% were measured. A decrease of APTT from 48.2 sec to 42.3 sec was achieved, and no change in INR level (Table 1).

Preoperatively, we also tested response to vitamin K. Over a three-day period, the patient received vitamin K in a total dose of 60 mg. There was no change in APTT value. However, a shortened INR to 1.40 was recorded (results are not shown in Table 1).

Before surgery, the patient was prophylactically treated with three daily intravenous infusions of 20 mg/day of vitamin K. DDAVP was used at a standard dose of 0.3 µg/kg in infusion one hour before operation and then once daily until the end of the second post-operative day. Coagulation parameters were checked postoperatively for two days, and results remained within similar range.

No bleeding complications and no side effects as a result of DDAVP administration were recorded during or after surgery. At the time of operation, the baseline hemoglobin level was 117 g/L, and on discharge it was 114 g/L. There was no need for allogeneic blood products

administration during perioperative period. The patient had an uneventful postoperative course and left hospital on 4th postoperative day.

DISCUSSION

Not only does cirrhosis increase the risk of significant perioperative complications such as infection, recurrence of the inguinal hernia and ascites leak, but it also occurs associated with thrombocytopenia and thrombocytopathia that are a predisposition for prolonged hemorrhage, especially when invasive procedures are performed [7, 8, 13].

DDAVP, a synthetic analogue of the antidiuretic hormone vasopressin, induces increase in plasma levels of vWF and FVIII three to fivefold above the baseline level by exocytosis of these factors from the Weibel-Palade bodies (WPB) in the endothelial cells. In this way, DDAVP promotes the platelet adhesion to the subendothelium and platelet-platelet interactions as well as the coagulation process. In addition, DDAVP causes a co-secretion of t-PA from WPB. Moreover, DDAVP exerts a vasodilator effect via activation of endothelial NO synthase, and consequently NO production. These effects of DDAVP could be explained by a direct action on the endothelium via activation of endothelial vasopressin V2 receptor and by activating cyclic adenosine monophosphate (cAMP)-mediated signaling [14].

DDAVP is the first agent that has been shown to shorten BT significantly in patients with liver cirrhosis despite the fact that vWF and FVIII are within normal range [8]. In our patient, the normalization of BT after DDAVP infusion was not accompanied by a significant increase of either vWF or FVIII level. These results are in line with findings in the literature reporting that DDAVP-induced increase of vWF/FVIII in patients with liver cirrhosis is much lower than in healthy individuals [8, 15, 16]. Our results might be consistent with reports that postulated several putative mechanisms or mediators for the action of DDAVP other than vWF [10, 17, 18, 19]. In this respect, after DDAVP administration the significant increase of the expression of the endothelial-derived P-selectin (another major constituent of WPB) or a tissue factor (TF) suggests a role of other endothelial mediators, with a possible involvement of monocyte-dependent mechanisms (platelets activation by increasing the expression of P-selectin ligand on their membrane) [10]. Additionally, the formation of microparticles and generation of procoagulant activity following DDAVP stimulation has been described [17]. It has been suggested that the final effect of DDAVP on platelets involves the facilitation of glycoprotein (Gp) IIb-IIIa ligand interactions through modification of the cy-

toskeleton focal adhesion protein VASP. This molecular mechanism modulates platelets binding to fibrinogen and vWF [18]. DDAVP is supposed to induce a release of other WPB constituents such as interleukin (IL)-8, CD63 and endothelin-1 [19].

In our case, platelet aggregation was modified by DDAVP with PFA-100 Col/Epi to a greater extent compared to PFA-100 Col/ADP. These findings are in accordance with some other [20, 21] which showed a higher sensitivity of PFA-100 Col/Epi test in assessing the effect of DDAVP.

In a prospective study by Koscielny et al. [9], 254 of 5649 unselected patients scheduled for surgery were identified preoperatively as having either acquired (n=182) or inherited (n=72) impaired primary hemostasis. The hemostatic defect was most frequently identified based on PFA-100 Col/Epi (97.7%) and followed by PFA-100 Col/ADP (77.7%). DDAVP administration resulted in the correction of platelet dysfunction in 229 of 254 patients (90.2%). In a subgroup of 13 patients with liver cirrhosis, platelet dysfunction was corrected in 11 (84.6%) cases, as demonstrated by PFA-100 Col/Epi in 11 patients and by PFA-100 Col/ADP in 11 patients. After DDAVP administration, the correction of platelet dysfunction by Col/ADP, but not by Col/Epi was detected in two patients. The correction of BT after DDAVP administration was observed in 9 of 13 patients with liver cirrhosis.

Considerable interindividual variations in response to DDAVP may account for some of the controversies on hemostatic benefits of DDAVP. Thus, the ability of DDAVP to improve the platelet function is unpredictable, and a test dose of a remedy is recommended to establish the individual patterns of biological response and to predict clinical efficacy during bleeding and surgery [14].

We want to emphasize the usefulness of the PFA-100 test both in the detection of platelet functional abnormalities and in monitoring DDAVP therapy that is in accordance with data in the literature [9, 20]. It is not usually necessary to monitor skin BT because this test is a poor predictor of hemostasis in soft-tissue and postoperative bleeding [12].

Prophylactic treatment with DDAVP should be administered approximately 1 hour before the planned surgical intervention. Postoperative treatment with repeated doses 12-24 hours after the procedure should be considered until progression of wound healing [22].

The PFA-100 has shown to be useful preoperatively in identifying functional platelet abnormalities in liver cirrhotic patients as well as in monitoring DDAVP therapy. This represents a useful approach to indiscriminate use of allogeneic replacement therapy, allowing for substantial avoidance of the risks of blood supply and precocious platelet alloimmunization inherent to replacement therapy.

REFERENCES

1. Senzolo M, Burroughs AK. Hemostatic alterations in liver disease and liver transplantation. In: Kitchen CS, Alving BM, Kessler CM, editors. Consultative Hemostasis and Thrombosis. Philadelphia: Saunders; 2007. p.647-59.
2. Joist JH, George JN. Hemostatic abnormalities in liver and renal disease. In: Colmon RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, editors. Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.955-73.
3. Lisman T, Leebeek FW, de Groot PG. Haemostatic abnormalities in patients with liver disease. J Hepatol. 2002; 37:280-7.
4. Hollestelle MJ, Geertzen HG, Straatsburg IH, van Gulik TM, van Mourik JA. Factor VIII expression in liver disease. Thromb Haemost. 2004; 91:267-75.
5. Trotter JF. Coagulation abnormalities in patients who have liver disease. Clin Liver Dis. 2006; 10:665-768.
6. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. Blood. 2010; 116:878-85.
7. Carbonell MA, Wolfe LG, DeMaria EJ. Poor outcomes in cirrhosis-associated hernia repair: a nationwide cohort study of 32,033 patients. Hernia. 2005; 9:353-7.
8. Burroughs AK, Matthews K, Qadiri M, Thomas N, Kernoff P, Tuddenham E, et al. Desmopressin and bleeding time in patients with cirrhosis. Br Med J. 1985; 291:1377-81.
9. Koscielny J, von Tempelhoff GF, Ziemer S, Radtke H, Schmutzler M, Sinha P, et al. A practical concept for preoperative management of patients with impaired primary haemostasis. Clin Appl Thromb Haemost. 2004; 10:155-66.
10. Coppola A, Di Minno G. Desmopressin in inherited disorders of platelet function. Haemophilia. 2008; 14:31-9.
11. Northup PG, Caldwell SH. New concept of coagulation and bleeding in liver disease. Intern Emerg Med. 2010; 5:3-6.
12. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2008; 140:496-504.
13. Horn TW, Harris JA, Martindale R, Gadacz T. When a hernia is not a hernia: the evaluation of inguinal hernias in cirrhosis patient. Am Surg. 2001; 67:1093-5.
14. Federici AB. The use of desmopressin in von Willebrand disease: the experience of the first 30 years (1977-2007). Haemophilia. 2008; 14:5-14.
15. Cattaneo M, Tenconi PM, Alberca I, Vicente Garcia V, Mannucci PM. Subcutaneous desmopressin (DDAVP) shortens the prolonged bleeding time in patients with liver cirrhosis. Thromb Haemost. 1990; 64:358-60.
16. Mannucci PM, Vicente V, Vianello L, Cattaneo M, Alberca I, Coccato MP, et al. Controlled trial of desmopressin in liver cirrhosis and other conditions with a prolonged bleeding time. Blood. 1986; 67:1148-53.
17. Horstman LL, Valle-Riestra BJ, Jy W, Wang F, Mao W, Ahn YS. Desmopressin (DDAVP) acts on platelets to generate platelet microparticles and enhanced procoagulant activity. Thromb Res. 1995; 79:163-74.
18. Hezard N, Jallu V, Garnotel R, Kaplan C, Nguyen P. DDAVP infusion can modify VASP phosphorylation in human platelets. J Thromb Haemost. 2004; 2:672-3.
19. Kaufmann JE, Vischer UM. Cellular mechanisms of the hemostatic effects of desmopressin (DDAVP). J Thromb Haemost. 2003; 1:682-9.
20. Favaloro EJ. Clinical application of the PFA-100®. Curr Opin Hematol. 2002; 9:407-15.
21. Jilma B. Platelet function analyzer (PFA-100): a tool to quantify congenital or acquired platelet dysfunction. J Lab Clin Med. 2001; 138:152-63.
22. Sadler JE, Blinder M. Von Willebrand disease: diagnosis, classification, and treatment. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, editors. Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.825-37.

Значај теста *PFA-100* у утврђивању дисфункције тромбоцита и ефикасности *DDAVP* код болесника с цирозом јетре подвргнутог репарацији препонске киле

Драгица Вучелић¹, Милка Голубовић², Милош Бјеловић^{1,3}

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

²Центар за медицинску биохемију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Болесници с цирозом јетре се подвргавају хируршкој интервенцији након припреме због повећаног периперационог ризика за настанак крварења условљеног поремећајима хемостазе. Показано је да је 1-деамино-8-D-аргинин вазопресин (*DDAVP*), дезмопресин, безбедан и делотворан лек у превенцији, односно збрињавању крварења код ових болесника. Мало се зна о одговарајућем тесту (или тестовима) за процену ефеката *DDAVP* на дисфункцију тромбоцита. Тест *PFA-100* (енгл. *Platelet Function Analyzer-100*) омогућава поузданију процену поремећаја примарне хемостазе, као и праћење хемостатских промена изазваних деловањем *DDAVP*.

Приказ болесника У раду приказујемо болесника старог 49 година с алкохолном цирозом јетре који је смештен у

болницу због планиране операције препонске киле. Због продуженог времена крварења, тестом *PFA-100* обављено је испитивање функције тромбоцита, које је указало на њихову дисфункцију. Стандардним коагулационим тестовима утврђен је поремећај секундарне хемостазе. Пре операције је истим тестом процењен болесников одговор на уобичајену дозу *DDAVP*, и он је био повољан. Болесник је оперисан након примене *DDAVP* и витамина К пре операције. Током периперационог периода није било крварења, ни нежељеног дејства лека.

Закључак *PFA-100* је једноставан и поуздан тест за процену примарне хемостазе и праћење ефеката *DDAVP*.

Кључне речи: дисфункција тромбоцита; цироза јетре; хирургија; *PFA-100*; *DDAVP*

Манифестације контактне алергије

Марина Јовановић^{1,2}

¹Клиника за кожно-венеричне болести, Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Нови Сад, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Контактна алергија (сензибилизација, преосетљивост) је реакција имунског одговора у кожи која настаје након контакта коже или видљивих слузокожа с одређеним агенсима из спољашње средине. У Алерголошком кабинету Клинике за кожно-венеричне болести у Новом Саду вршена су испитивања на особама за које се сумњало да болују од контактне алергије и које су током последње две деценије упућене на преглед у Алерголошки кабинет. Пошло се од чињенице да испитивање контактне алергије не може бити ограничено само на контактни дерматитис, већ на читав дијапазон клиничких ентитета, где су екцем и контактна уртикарија две крајности. Добијени резултати допринели су новим сазнањима о етиологији и патогенези контактне алергије, бољем дијагностичко-терапијском приступу оболелим особама, те отворили нове хоризонте за даља истраживања.

Кључне речи: контактни дерматитис; *erythema multiforme*; уртикарија; алергијски контактни дерматитис

УВОД

Контактна алергија (сензибилизација) је реакција имунског одговора у кожи која настаје као последица претходног контакта коже или видљивих слузокожа с одређеним агенсима из спољашње средине [1]. Сва испитивања су вршена на особама за које се сумњало да болују од контактне алергије и које су биле упућене у Алерголошки кабинет током последње две деценије. Испитивања су истовремено извођена на оболелима од контактне дерматитиса, атопијског дерматитиса, хроничне уртикарије и хроничних неалергијских инфламаторних дерматоза, као и на здравим особама (контролна група). Овакав приступ омогућио је поређење контактне алергије и с осталим хроничним инфламаторним дерматозама [2, 3].

Сва наша истраживања су полазила од чињенице да подела имунског одговора на рани, хуморални или тип I, и на касни, ћелијски или тип IV, само на основу временског тока појаве инфламаторних реакција, без јаснијег сагледавања њихове дубоке повезаности и међусобне условљености, данас није одржива. Те исте инфламаторне реакције, било да су имунске или неимунске природе, показују велику подударност цитокиноског профила у контактним реакцијама, те стога и исти степен инфламаторних збивања која се, упркос различитим механизмима настанка, не могу ни клинички, ни микроскопски, односно фенотипски, разликовати. Испитивање контактне алергије и патомеханизма настанка локалних и системских контактних реакција због тога више не може бити ограничено само на контактни дерматитис и на алергијски контактни дерматитис, већ на читав дијапазон

данас, мање-више, јасно дефинисаних клиничких ентитета, где су екцем и контактна уртикарија с анафилаксом две крајности.

КЛИНИЧКЕ МАНИФЕСТАЦИЈЕ

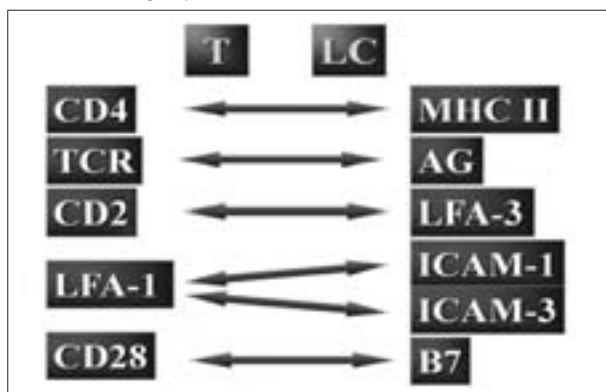
Будући да клиничке манифестације контактне алергије обједињују алергијски контактни дерматитис, контактни мултиформни еритем и контактну уртикарију, о њима ћемо говорити као о одвојеним ентитетима.

Алергијски контактни дерматитис је клиничка манифестација контактне алергије екцемског типа, која је реакција касног ћелијског имунског одговора у кожи условљена Т-лимфоцитима која настаје као последица претходног контакта коже или видљивих слузокожа с одређеним хемијским агенсима [1]. Ови агенси, тзв. хаптени, везују се и модификују постојеће протеине у кожи и молекуле на површини антиген-презентујућих ћелија, постају алергени које потом препознају CD4+ Т-лимфоцити (Схема 1). Алергијски контактни дерматитис, заједно са псоријазом, јесте најчешће хронично запаљењско обољење коже људи условљено Т-лимфоцитима. Диференцијација Т-лимфоцита у тимусу се постиже услед дејства ензима које програмирају и, како се претпоставља, кодирају гени великог комплекса хистокompatibilности HLA-системом. Иако још није постигнута сагласност о томе које HLA фенотипске комбинације носе значајан ризик за настанак алергијског контактне дерматитиса, у Алерголошком кабинету Клинике за кожно-венеричне болести у Новом Саду, у сарадњи са Заводом за трансфузиологију Медицинског факултета у Новом Саду, вршено је HLA типизирање

Correspondence to:

Marina JOVANOVIĆ
Klinika za kožno-venerične bolesti
Klinički centar Vojvodine
Hajduk Veljkova 1-3
21000 Novi Sad
Srbija
prof.drmarina@gmail.com

Схема 1. Антигенска презентација
Scheme 1. Antigen presentation



T – T-лимфоцит; LC – Лангерхансова ћелија; CD4 – диференцијацијска група 4; MHC II – главни хистокompatibilни комплекс класе II; TCR – T-ћелијски рецептор; AG – антиген; CD2 – диференцијацијска група 2; LFA-3 – антиген 3 придружен лимфоцитној функцији; LFA-1 – антиген 1 придружен лимфоцитној функцији; ICAM-1 – интерћелијски адхезивни молекул 1; ICAM-3 – интерћелијски адхезивни молекул 3; CD28 – диференцијацијска група 28; B7 – антиген B7

T – T lymphocyte; LC – Langerhans cell; CD4 – cluster of differentiation 4; MHC II – major histocompatibility complex II; TCR – T-cell receptor; AG – antigen; CD2 – cluster of differentiation 2; LFA-3 – lymphocyte function associate antigen 3; LFA-1 – lymphocyte function associate antigen 1; ICAM-1 – intercellular adhesion molecule 1; ICAM-3 – intercellular adhesion molecule 3; CD28 – cluster of differentiation 28; B7 – antigen B7

особа оболелих од алергијског контактнoг дерматитиса које је било међу првима те врсте у свету [1, 4]. Статистички значајно повећану учесталост антигена A28, као и изостанак антигена B13 и BW41 код наших испитаника с алергијским контактним дерматитисом потврђеним позитивним *patch* тестом можемо сматрати нашим прилогом у разјашњењу генетске компоненте у етиопатогенези овог обољења [3].

Учесталост контактне алергије и њене клиничке манифестације, алергијског контактнoг дерматитиса, у општој популацији значајна је и стално се повећава, а у распону је од 18,6% [5] до 40% [6]. Учесталост контактне алергије показује статистички значајну повезаност с анамнестичким подацима о нежељеним реакцијама у кожи и претходном дијагнозом алергијског контактнoг дерматитиса, постављеном на основу позитивног алерголошког епикутаног *patch* теста [6]. Поређењем епикутаног испитивања с лабораторијским тестовима при постављању дијагнозе медикаментног алергијског контактнoг дерматитиса, утврдили смо да нема статистички значајне повезаност између *patch* и теста трансформације лимфоцита, као ни између *patch* теста и теста инхибиције миграције леукоцита [7]. Епикутани *patch* тест је остао незаменљив у испитивању контактне алергије, а број особа које се подвргавају овом испитивању из године у годину се повећава [8]. Тест трансформације лимфоцита и даље је корисна метода за доказивање медикаментне алергије *in vitro* [9].

Дефинишући контактну алергију кроз позитиван налаз *patch* теста на најмање један од 44 убиквитарна контактна алергена, испитивали смо учесталост и етиологију контактне алергије и њену повезаност са степеном тежине псоријазе, који је процењиван применом скорa PASI (енгл. *Psoriasis Area Severity Index*).

Тестирање је извођено с алергенима стандардне европске серије прилагођене нашој средини, алергенима биљног порекла, стандардним алергенима из биљака породице *Compositae*, као и с оригинално припремљеним етарским екстрактима убиквитарних коровских биљака из породице *Compositae* сакупљених на нашем поднебљу. Од 2003. до 2005. године урађена су 15.123 *patch* теста. Укупна стопа сензибилизације стандардизована по полу и старости је за оболеле од псоријазе била 18,9%. Стопа сензибилизације за жене оболеле од псоријазе стандардизована према старосном добу (27,7%) била је значајно већа у односу на стопу особа оболелих од псоријазе мушког пола. Мушкарци оболели од псоријазе показали су мању стопу реактивности од здравих контролних особа мушког пола, али је ова разлика била на граници статистичке значајности. Није утврђена веза између тежине псоријазе и реактивности на *patch* тест. Најчешћи „кривци“ међу алергенима у групи оболелих од псоријазе били су екстракт хајдучке траве и никл [10]. Иако је *patch* тестирање велики изазов, захтева дуг период и није нимало лак задатак, оно пружа нова сазнања о патофизиологији псоријазе. Ова студија је отворила врата даљим испитивањима чији је циљ откривање фактора независних од фактора експозиције, који би могли бити одговорни за утврђене разлике у учесталости контактне алергије које се јављају у вези с полом [10].

Од укупног броја свих особа које су подвргнуте *patch* тесту у Алерголошком кабинету у Новом Саду, 49,12% испитано је под сумњом да болују од алергијског контактнoг дерматитиса, а код 39,37% утврђена је клинички релевантна алергијска преосетљивост. У односу на укупан број особа с алергијским контактним дерматитисом, 55,33% је показало алергијску преосетљивост на алергене с радног места. Најчешћи етиолошки фактор био је калијум-дихромат. Ови подаци су у складу с подацима из литературе према којима професионални алергијски контактни дерматитис чини 50% свих алергијских контактних дерматитиса, а калијум-дихромат и данас је најчешћи узрок професионалног алергијског контактнoг дерматитиса у оним земљама које, као и наша, још нису као законску обавезу увеле поступак додавања феро-сулфата цементу (редукција шестовалентног хидросолубилног хромата у несолубилни тровалентни облик) [11].

Према подацима Покрајинског регистра професионалних обољења Завода за здравствену заштиту радника у Новом Саду, у периоду 1988–1996. године професионалне дерматозе чиниле су 47,75%, у периоду 1997–2005. године 28,31%, а у периоду 2006–2009. године 36% свих професионалних обољења (из ове групе су изузете професионалне повреде), што је у сагласности с подацима из литературе [11, 12]. Професионални контактни дерматитис је најчешћа професионална дерматоза. Инциденција показује варијације које зависе од привредне структуре и географских особина одређеног подручја, старосне и полне структуре оболелих особа, стручности здравственог особља и целокупног националног система законских регулатива

[13]. Резултати испитивања изведених у различитим деловима света често су опречни, што може да се објасни недостатком стандардизованог поступка приликом постављања дијагнозе професионалног контактнoг дерматитиса. Овај проблем ни до данас није превазиђен [14]. Утврдили смо да је учесталост професионалног алергијског контактнoг дерматитиса 38,5% у односу на укупан број свих (и алергијских, и иритативних) професионалних контактних дерматитиса који су дијагностиковани у Алерголошком кабинету Клинике за кожно-венеричне болести у Новом Саду у наведеним раздобљима [11].

Compositae дерматитис је алергијски контактни дерматитис изазван главчицама, биљкама из породице *Compositae* (лат. *Asteraceae*). Први пут је описан 1919. године у свом класичном облику, тзв. *airborne* дерматитиса, у којем су екземским променама захваћене све површине коже изложене сунцу и ваздуху. Поред генерализованог облика, могу да се јаве и локализовани облици (нпр. екзем шака, лица и сл.) [15]. Може да се јави код људи у свим деловима света, понекад епидемијски, када је, у зависности од врсте биљке узрочника, познат под различитим називима: нпр. у Америци као *ragweed dermatitis* (изазван коровом – пеленастом амброзијом), а у Индији као *parthenium dermatitis* (изазван врстом вратића – *Parthenium hysterophorus*). У последње две деценије алергени биљака из породице *Compositae* налазе се у групи десет најчешћих узрочника контактне алергије међу житељима земаља северне Европе [16], а према резултатима наших испитивања, и међу особама испитаним у Алерголошком кабинету у Новом Саду [10]. На нашем поднебљу најчешћи изазивачи контактне алергије су екстракт амброзије (*Ambr osia artemisiaef lia*) и дивљег пелена (*Artemisia vulgaris*) у групи оболелих од алергијског контактнoг дерматитиса, екстракт арнике (*Arnica montana*) у групи особа оболелих од atopијског дерматитиса и екстракт хајдучке траве (*Achillea millefolium*) код оболелих од псоријазе (Табела 1) [10].

Најзначајнији алергени у биљкама из породице *Compositae* су терпени из групе сесквитерпен-лактона (SL).

Сесквитерпен-лактони су липофилни и налазе се у уља-сто-смоластој фракцији листова, цветова и стабљика ових биљака. Комерцијална мешавина три сесквитерпенска лактона (алантолактон, дехидрокостус лактон, костунолид), тзв. *SL-mix* (енгл. *sesquiterpene lactone mix*), представља скрининг алерген за постављање дијагнозе *Compositae* дерматитиса и у саставу је стандардне серије епикутаних алергена у многим земљама Европе. Приликом рутинског прегледа преваленција позитивних епикутаних, тј. *patch* тестова, на *SL-mix* је између 0,7% и 3,7%, што је у сагласности с резултатима наших испитивања [10, 17, 18]. Испитивањем овим алергеном може се открити само између једне и две трећине свих особа осетљивих на биљке из породице *Compositae*. Ми смо истовременим испитивањем екстрактом убиквитарне биљке маслачка (*Taraxacum officinale*), које се показало безбедним, повећали стопу *Compositae* алергија од 3,4% (добијену испитивањем применом *SL-mix*), на 4,7% [17, 19]. Највишу стопу алергија на *SL-mix* утврдили смо код особа са спољашњим atopијским дерматитисом, које су чиниле 50% свих особа позитивних на *SL-mix* [10, 17].

Ради испитивања учесталости контактне алергије изазване биљкама из породице *Compositae* код оболелих од atopијског дерматитиса, коришћена су два комерцијална скрининг алергена, сесквитерпенска смеша *SL-mix* и смеша етарских екстракта пет биљака из ове породице (*C-mix*), као и појединачни етарски екстракти пет биљака из ове породице, састојци *C-mix*: екстракт брђанке (лат. *Arnica montana*), камилице (лат. *Chamomilla recutita*), обичног вратића (*Tanacetum vulgare*), америчког вратића (*Tanacetum parthenium*) и хајдучке траве (лат. *Achillea millefolium*) (Табела 1) [16, 20, 21, 23, 24]. Укупна преваленција контактне алергије на биљке из породице *Compositae*, која је међу особама с atopијским дерматитисом у нашем истраживању била 30%, у основи је представљала стопу особа алергичних на *SL-mix* од 10%, која је додатно увећана за 20% безбедним тестирањем применом *C-mix* [20]. Према подацима из литературе, преваленција atopије међу особама преосетљивим на биљке из породице *Compositae* достиже 28% [21]. Будући да је наше испитивање међу првима у свету, оно

Табела 1. Испитивање *patch* тестом особа преосетљивих на смесу састојака биљака из породице *Compositae* [20]

Table 1. Patch test reactions to constituents of the *Compositae* mix in patients positive to the *Compositae* mix [20]

Извештај [референца] Report [reference]	Jovanović [20]	Goulden [21]	Paulsen [16]	Paulsen [23]	Hausen [24]
Екстракт Extract	n=9 Позитивни (%) Positive (%)	n=26 Позитивни (%) Positive (%)	n=23 Позитивни (%) Positive (%)	n=129 Позитивни (%) Positive (%)	n=118 Позитивни (%) Positive (%)
<i>Arnica montana</i> Arnica	44.4	3.8	0.0	23.2	51.8
<i>Chamomilla recutita</i> German chamomile	55.5	15.3	75.0	64.3	56.5
<i>Tanacetum vulgare</i> Tansy	22.2	53.8	54.1	76.7	54.8
<i>Tanacetum parthenium</i> Feverfew	22.2	46.1	90.9	81.6	70.1
<i>Achillea millefolium</i> Yarrow	0.0	50.0	33.3	41.1	51.8

n – број тестираних особа
n – number of patients tested

говори у прилог ставу да је атопија фактор ризика за настанак *Compositae* дерматитиса [20].

С обзиром на све већу производњу и употребу препарата за локалну примену који у себи садрже различите биљне екстракте, може се очекивати и повећање учесталости нежељених ефеката насталих њиховом применом. Даља испитивања смо додатно усмерили и на изучавање хемијског састава етеричних уља добијених из биљака које су убиквитарне на нашем поднебљу и на клиничке ефекте који се постижу током њихове локалне терапијске примене [25]. Савремени став у дерматологији данас подразумева да дерматолог увек мора да искључи постојање контактне алергије изазване биљкама код сваког болесника с клиничком сликом контактнoг дерматитиса [26].

Оно што је изузетно значајно и што даје академску и медиколегалну дијагностичку важност епикутаном тестирању јесте погоршање контактнoг *erythema multiforme* током *patch* тестирања. У нашем алерголошком кабинету доказан је случај рецидивирајућег контактнoг *erythema multiforme* код баштенске раднице после контакта коже с коровским биљкама из породице *Compositae*, *Taraxacum officinale* (маслчак), *Sonchus arvensis* (пољска горчица) и *Trifolium repens* (дивља детелина), и породице *Caryophyllaceae*, *Stellaria media* (мишјакиња) [27]. Промене су се јавиле током изложености овим биљкама на радном месту (професионална експозиција), а погоршале се током примене *patch* и фото-*patch* тестова. Према доступним подацима из литературе, то је био четврти у свету описани случај *erythema multiforme* удружен с епикутаним испитивањем [27].

Под контактном уртикаријом подразумевају се пролазни еритем и оток, односно ангиоедем, који су изазвани уобичајеним контактом коже или видљивих слузокожа с неком супстанцом. Јављају се током првих 30–60 минута, а нестају најкасније за 24 часа. Везикуле и некроза нису присутни. Под називом контактна уртикарија више се не подразумева само постојање еритема и отока, већ и других типова раних контактних реакција [28, 29].

Контактна уртикарија се може уврстити у једну од следећих категорија: 1) имунска; 2) неимунска; и 3) контактна уртикарија изазвана непознатим механизмом, која обједињује особине претходне две [28]. Најчешћи тип је неимунска контактна уртикарија. У њеном настанку, поред хистамина, значајна улога се приписује и осталим запаљењским медијаторима, посебно простагландинима [28].

Агенси који изазивају контактну уртикарију могу бити метали (никл, родијум и платина изазивају имунску, а кобалт неимунску контактну уртикарију), храна, парфери и мирисне материје, лекови и рубефацијенси, презервативи и гермициди, биљне материје, животињски организми, њихова ткива, течности и секрет, различити физички фактори и друго [30].

У Алерголошком кабинету Клинике за кожно-венеричне болести у Новом Саду испитивали смо међу првима у Европи контактуртикаријско реаговање на поједине алергене из батерије за контактну уртикарију, која

у свом саставу обједињује материје за које се сматра да најчешће изазивају неимунску, имунску или контактну уртикарију непознатог патомеханизма [3]. Резултати до којих смо дошли током двадесетогодишњег испитивања показали су да је учесталост неимунске контактне уртикарије највећа код особа с идиопатском хроничном уртикаријом и да је разлика у односу на здраве особе била статистички без значаја ($p > 0,05$). Испитивали смо и утицај антихистаминика и нестероидних антиинфламаторних лекова на неимунске контактне реакције и утврдили да он зависи од врсте алергена, врсте самог фармака и трајања његове примене [3].

Имунски механизам укључен у настанак имунске контактне уртикарије је онај који за настанак активацијског сигнала захтева присуство специфичних IgE. Имунска контактна уртикарија је најчешће генерализована. Може бити праћена системским знацима и симптомима, који могу бити у распону од лакших до тешких, односно опасних по живот када је у питању синдром контактне уртикарије као мултисистемски синдром [29]. Појава системских знакова и симптома укључује ринитис, конјунктивитис, астму, гастроинтестиналне симптоме, муку, повраћање, дијареју, главобољу, пруритус, ангиоедем, спазам ларинкса и, у најтежим случајевима, анафилактички шок [28].

Имунска контактна уртикарија је много ређа од неимунске контактне уртикарије. Стварна преваленција имунске контактне уртикарије у општој популацији је и даље непозната [28, 31]. Подаци који се односе на професионалну имунску контактну уртикарију показују разлике у учесталости не само у односу на различите професије, већ и на географске различитости. На Клиници за професионална обољења коже у Мелбурну (Аустралија) у периоду 1994–2002. године професионална контактна уртикарија дијагностикована је код 143 особе, односно 9,9% свих болесника с професионалним обољењима коже. Најчешћи изазивачи професионалне контактне уртикарије били су протеини латекса из природне гуме (52%) и храна (35%), док су најугроженији били кувари и медицинске сестре [32]. У Великој Британији је током шестогодишњег периода професионална имунска контактна уртикарија регистрована код 36 особа, односно 0,16% свих болесника с професионалним обољењима коже [33]. Најчешћи изазивачи професионалне имунске контактне уртикарије биле су хемикалије у производњи гуме и храна, укључујући брашно [34]. Припадност женском полу и атопија били су фактори ризика за настанак овог обољења [32, 34].

Учесталост алергијских реакција изазваних протеинима латекса из природне гуме се прогресивно повећавала од средине осамдесетих година прошлог века. Стопа особа алергичних на латекс међу здравственим радницима достигла је 17% услед повећане производње и масовне употребе нестерилних рукавица произведених од природне гуме, с високим садржајем протеина латекса и обложених талком и кукурузним прахом. Талк и кукурузни скробни прах апсорбују алергене латекса на својим честицама и поспешују експозицију преко ваздуха, као и тзв. *airborne* алергију.

Године 1997, ступањем на снагу законске регулативе којом се у Немачкој забрањује употреба ових рукавица на радном месту и дозвољава коришћење искључиво рукавица без праха, инциденција контактне уртикарије у Немачкој се смањила за 70% (са 0,35 на 1.000 изложених особа у 1998. години на 0,07 у 2002. години), а професионалне астме изазване латексом за 87,8% [35]. У Алерголошком кабинету Клинике за кожно-венеричне болести у Новом Саду, анализом 73 новооболела од хроничне уртикарије током петогодишњег периода, имунска контактна уртикарија изазвана латексом дијагностикована је код једног болесника. Реч је била о професионалној алергији на хируршке рукавице, с истовременим развојем ране (тип I) и касне или екцемске (тип IV) алергијске преосетљивости [3].

Учесталост имунске контактне уртикарије су међу првима испитивали Мејнадју (*Meynadier*) и сарадници [36], који су анализом података о 225 особа оболелих од хроничне уртикарије током трогодишњег периода открили само два случаја имунске контактне уртикарије. У Алерголошком кабинету у Новом Саду, испитивањем 73 болесника с хроничном уртикаријом током петогодишњег периода, идиопатска хронична уртикарија је дијагностикована код 17 особа (23%), док је синдром контактне уртикарије утврђен код 11 испитаника (15%) [3]. Најчешћи узрочник је била храна, укључујући пшенично брашно (27%). Професионална етиологија је утврђена у 63% случајева. Ни код једног болесника није установљена атопија.

Имунска контактна уртикарија може да изазове и погоршање хроничног дерматитиса, најчешће локализованог на шакама, којој претходи непосредни контакт с протеинима хране. Клинички су забележени оток, еритем, везикуле и свраб, који настају већ у првих 30 минута након контакта с алергеном. Тада говоримо о протеинском контактном дерматитису. У Алерголошком кабинету у Новом Саду током петогодишњег периода забележен је један случај професионалног протеинског контактне дерматитиса насталог после контакта коже пекарског радника с атопијом са сировим говеђим месом [37].

ЗАКЉУЧАК

Резултати истраживања у Алерголошком кабинету Клинике за кожно-венеричне болести у Новом Саду допринели су новим сазнањима о етиологији и патогенези контактне алергије и бољем дијагностичком и терапијском приступу оболелим особама, те отворили нове хоризонте за даља истраживања.

ЗАХВАЛНИЦА

Захваљујем Министарству за науку и технолошки развој Републике Србије на финансијској помоћи у оквиру пројекта основних истраживања бр. 172058.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rietschel RL, Fowler JF, editors. *Fischer's Contact Dermatitis*. 6th ed. Hamilton: BC Decker Inc; 2008.
2. Engkilde K, Menne T, Johansen JD. Inverse relationship between allergic contact dermatitis and type 1 diabetes mellitus: a retrospective clinic-based study. *Dermatologia*. 2006; 49:644-7.
3. Jovanović M, Mimica-Dukić N, Brkić S, Boža P, Petrović A, Karadaglić Dj, et al. Causes and symptoms of contact sensitivity – a two decade review of research results of the allergy department of the Clinic of Dermatovenereology Diseases in Novi Sad. *HealthMED*. 2011; 5(6 Suppl 1):2138-51.
4. Jovanović M, Poljački M, Milakov J, Djuran V, Stojanović S. Phenotypization: our contribution to researching higher susceptibility of HLA phenotype combinations in the bounds of individual contact allergy predisposition. *Med Pregl*. 1993; 46(5-6):221-4.
5. Carslen BC, Menne T, Johansen JD. 20 years of standard patch testing in a eczema population with focus on patients with multiple contact allergies. *Contact Dermatitis*. 2007; 57:76-83.
6. Schafer T, Bohler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Filipiak B, et al. Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy*. 2001; 56:1192-6.
7. Jovanović M, Poljački M, Milakov J, Djuran V. Skin and laboratory tests: comparison between epicutaneous patch test, TTL test and LIF test in diagnosis of the medicamentous allergic contact dermatitis. *Med Pregl*. 1992; 45(9-10):365-8.
8. Beck MH, Wilkinson SM. Contact Dermatitis: Allergic. In: Rook's *Textbook of Dermatology*. 6th ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2010. p.261-106.
9. Božić K, Gebauer-Bukurov K, Jovanović M, Vujanović Lj, Slankamenac P. Serious rash after prolonged use of lamotrigine. *HealthMED*. 2011; 5(3):425-8.
10. Jovanović M, Boža P, Karadaglić Dj, Brkić S, Petrović A, Mimica-Dukić N, et al. Contact sensitivity in patients with psoriasis in Vojvodina. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009; 148:311-20.
11. Jovanović M. Occupational dermatoses. In: Karadaglić Dj, editor. *Dermatologija*. Beograd: Vojnoizdavački zavod; 2000. p.451-73.
12. Turkalj I, Mikov I, Jovanović M, Brkić S, Mikov A, Petrović V. Occupational skin diseases in Autonomous Province of Vojvodina. *HealthMED*. 2012; 6(2):531-6.
13. Belsito D. Occupational contact dermatitis: etiology, prevalence, and resultant impairment/disability. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53:303-13.
14. Keegel T, Moyle M, Dharmage S, Frowen K, Nixon R. The epidemiology of occupational contact dermatitis (1990-2007): a systemic review. *Int J Dermatol*. 2009; 48:571-8.
15. Jovanović M, Poljački M. Compositae dermatitis. *Med Pregl*. 2003; 56:43-9.
16. Paulsen E, Andersen KE, Hausen BM. Compositae dermatitis in a Danish dermatology department in one year (I). *Contact Dermatitis*. 1993; 29:6-10.
17. Jovanović M, Poljački M, Mimica-Dukić N, Boža P, Vujanović Lj, Djuran V, et al. Sesquiterpene lactone mix patch testing supplemented with dandelion extract in patients with allergic contact dermatitis, atopic dermatitis and non-allergic chronic inflammatory skin diseases. *Contact Dermatitis*. 2004; 51: 101-10.
18. The ESSCA writing group. The European surveillance system of contact allergies (ESSCA): results of patch testing the standard series, 2004. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2008; 22:174-81.
19. Poljački M, Jovanović M, Pal B, Mimica-Dukić N, Petrović A, Novović Z. Is Vojvodina a risk area for contact weed allergies? *Med Pregl*. 2005; 58(3-4):123-6.
20. Jovanović M, Poljački M, Djuran V, Vujanović Lj, Sente R, Stojanović S. Contact allergy to Compositae plants in patients with atopic dermatitis. *Med Pregl*. 2004; 57:209-18.

21. Goulden V, Wilkinson SM. Patch testing for Compositae allergy. *Br J Dermatol*. 1998; 138:1018-21.
22. Jovanović M. Alergijske bolesti izazvane biljkama. In: Igić R, editor. *Alergijske biljke*. Novi Sad: Ekološko društvo Vrelo; 2012. p.13-34.
23. Paulsen E, Andersen KE, Hausen BM. Sensitization and cross-reaction patterns in Danish Compositae-allergic patients. *Contact Dermatitis*. 2001; 45:197-204.
24. Hausen BM. A 6-year experience with Compositae mix. *Am J Contact Dermat*. 1996; 7:94-9.
25. Djuran V, Matic M, Jovanović M, Dukić N, Poljački M, Boža P. Results of the clinical examination of an ointment with the marigold (*Calendula officinalis*) extract in the treatment of venous leg ulcers. *Int J Tissue Reactions*. 2005; 27(3):101-6.
26. Corazza M, Borghi A, Lauriola MM, Virgili A. Use of topical herbal remedies and cosmetics: a questionnaire-based investigation in dermatology out-patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23:1298-303.
27. Jovanović M, Mimica-Dukić N, Poljački M, Boža P. Erythema multiforme due to contact with weeds: a recurrence after patch testing. *Contact Dermatitis*. 2003; 48:17-25.
28. Bashir S, Maibach HI. Urticaria, contact syndrome. In: eMedicine J Clinical knowledge Base (database on the Internet). eMedicine.com; c2009 – (updated 2009 February 11 cited). Available from: [url:http://www.emedicine.com/article/1050166-print](http://www.emedicine.com/article/1050166-print).
29. Amaro C, Goossens A. Immunological occupational contact urticaria and contact dermatitis from proteins: a review. *Contact Dermatitis*. 2008; 58:67-75.
30. Jovanović M, Karadaglić Dj, Brkić S. Contact urticaria and allergic contact dermatitis to lidocaine in a patient sensitive to benzocaine and propolis. *Contact Dermatitis*. 2006; 54: 124-6.
31. Guin JD, Meyer BN, Drake RD, Haffley P. The effect of quenching agents on contact urticaria caused by cinnamic aldehyde. *J Am Acad Dermatol*. 1984; 10:45-51.
32. Williams JD, Lee AY, Matheson MC, Frowen KE, Noonan AM, Nixon RL. Occupational contact urticaria: Australian data. *Br J Dermatol*. 2008; 159:125-31.
33. Cherry N, Meyer JD, Adishes A, Owen-Smith V, Swales C, Beck MH. Surveillance of occupational skin diseases: EPIDERM and OPRA. *Br J Dermatol*. 2000; 142:1128-34.
34. McDonald, Beck MH, Chen Y, Cherry NM. Incidence by occupation and industry of work-related skin diseases in the United Kingdom, 1996-2001. *Occup Med*. 2006; 56:398-405.
35. Allmers H, Schmengler J, John SM. Decreasing incidence of occupational urticaria caused by natural rubber latex allergy in German health care workers. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114:347-51.
36. Meynadier J, Guillot B, Boulanger A, Meynadier JM, Pourailly F. Etiology of chronic urticaria-a series of 225 new cases. In: Champion RH, Greaves MW, Black AK, Pye RJ, editors. *The Urticarias*. Edinburgh: Churchill-Livingstone; 1985. p.130-1.
37. Jovanović M, Oliwiecki S, Beck MH. Occupational contact urticaria from beef associated with hand eczema. *Contact Dermatitis*. 1992; 27:188-9.

Manifestations of Contact Allergy

Marina Jovanović

¹Clinic of Dermatovenereology Diseases, Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad, Serbia;

²Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

SUMMARY

Contact allergy (sensibilization, hypersensitivity) is a state of specific immune response in the skin occurring after repeated contact of the skin or mucous membrane with various environmental substances. At the Allergy Department of the Clinic of Dermatovenereology Diseases in Novi Sad, we patch tested the patients who were referred with a suspected contact allergy and who had been also coming for check-ups as outpatients over the last two years. Contact allergy was assessed

in respect to the fact that not only allergic contact dermatitis, but also the whole spectrum of different clinical entities where allergic contact dermatitis and contact urticaria are only the two extremes, should be included. Our results provide further insight into etiology and pathogenesis of contact allergy, offering a better diagnostic and therapeutic approach to patients and opening new horizons to further researches.

Keywords: contact dermatitis; *erythema multiforme*; urticaria; allergic contact dermatitis

Endovascular Aortic Repair: First Twenty Years

Igor Končar^{1,2}, Momčilo Čolić^{1,2}, Nikola Ilić^{1,2}, Slobodan Cvetković^{1,2}, Marko Dragaš^{1,2}, Ilija Činara^{1,2}, Dušan Kostić^{1,2}, Lazar Davidović^{1,2}

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

²Clinic for Vascular and Endovascular Surgery, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Endovascular aortic/aneurysm repair (EVAR) was introduced into clinical practice at the beginning of the nineties. Its fast development had a great influence on clinicians, vascular surgeons and interventional radiologists, educational curriculums, patients, industry and medical insurance. The aim of this paper is to present the contribution of clinicians and industry to the development and advancement of endovascular aortic repair over the last 20 years. This review article presents the development of EVAR by focusing on the contribution of physicians, surgeons and interventional radiologists in the creation of the new field of vascular surgery termed hybrid vascular surgery, and also the contribution of technological advancement by a significant help of industrial representatives – engineers and their counselors. This article also analyzes studies conducted in order to compare the successfulness of EVAR with up-to-now applied open surgical repair of aortic aneurysms, and some treatment techniques of other aortic diseases. During the first two decades of its development the EVAR method was rapidly progressing and was adopted concurrently with the expansion of technology. Owing to large randomized studies, early and long-term results indicate specific complications of this method, thus influencing further technological improvement and defining risk patients groups in whom the use of the technique should be avoided. Good results are insured only in centers, specialized in vascular surgery, which have on their disposal adequate conditions for solving all complications associated with this method.

Keywords: aortic aneurysm; endovascular treatment; hybrid procedures; development process

INTRODUCTION

Aortic aneurysms with increasing diameter are at risk of rupture. Since 1950 rupture prevention has been achieved by synthetic graft replacement of the patient's aortic segment. Since 1991 minimal invasive (endovascular) treatment has brought revolution in the treatment of aortic aneurysmal disease. Introduction of this method into everyday practice was supported by good early results, and tempted with the fact that by using this technique thoracotomy and laparotomy can be avoided. Evidence-based results were continuously preventing overuse of this method while waiting for long term outcome. Fast technical development and permanent improvement of this method, on the other side, made trial results interpretation more complicated, sometimes providing excuses for bad results and at the same time explanations for good ones. Recently, after reported results of these trials, the European Society for Vascular Surgery has published guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysm [1].

PROCEDURE

Abdominal aortic aneurysm exclusion with the implantation of the stent graft under fluoroscopy has been performed for the first time in 1991 by Juan Parodi, Argentinean vascular surgeon [2]. A few years before Nikolai Volodos had per-

formed the first implantation of the stent graft in the thoracic aorta [3]. Endovascular treatment of different aortic pathology has been used in routine practice in Serbia since 2007. Since then more than 200 procedures were performed in the main Serbian clinics dedicated to the treatment of different aortic disorders. Some of experiences in this field have been already published by authors of this manuscript [4-10]. The stent graft is a synthetic blood vessel made of stainless steel or nitinol (metal alloy of nickel and titanium) for the internal armature, while synthetic material made of Dacron or PTFE is used for coverage of this armature. With this construction, when implanted inside the aneurysm, the stent graft provides its isolation from the systemic blood pressure as well as rupture prevention. The procedure can be performed under general, regional or local anesthesia, and demands placement of the sheaths into the femoral artery (common femoral artery is opened by groin cut down or through percutaneous puncture), followed by the introduction of the wires that serve as a carrier of the stent graft delivery system. When the delivery system is positioned in the area of the aneurysm neck, angiography is performed to mark and deploy precisely the upper limit of the stent graft and the position of the most distal vital aortic branch (renal arteries in case of abdominal aortic aneurysm or left subclavian artery in case of thoracic aortic aneurysm). The stent graft is then released from the delivery system and placed across the aortic

Correspondence to:

Igor KONČAR
Clinic for Vascular and
Endovascular Surgery
Clinical Center of Serbia
Dr Koste Todorovića 8
11000 Belgrade
Serbia
dr.koncar@gmail.com

aneurysm, always fixed on the healthy aortic wall proximally and distally from the aneurysm.

INDICATIONS

This method has already been accepted worldwide and the quantity of its usage mostly depends on the randomized trial results, economical situation of the country and educational level of the practitioners. Nevertheless, while longer and longer term results are to be defined, the endovascular repair is mostly reserved for the patients that are at high risk in open surgical treatment, having anatomical features suitable for this procedure. While the given necessary anatomical conditions are changing with improvement of technology, the high risk criteria in open surgical treatment are estimated by different scales and according to different risk factors. In general, there are two groups of factors which increase the risk of open repair, requiring alternative method of treatment – promoting endovascular repair as the method of choice.

The first group involves conditions precluding safe aortic cross clamping or surgery in general anesthesia with significant blood loss. Those factors are met in patients with severe cardio-respiratory co-morbid conditions, which, before endovascular era, would have been rejected from open surgery and left to the natural history of the disease – final rupture. Renal failure significantly increases the risk of open surgical repair, however nephrotoxic contrast usage has to be minimized during endovascular treatment and thus make treatment risks acceptable. Much less frequently seen are factors such as hemorrhagic diathesis that makes performance of surgery more difficult, or neurological disorders that impede recovery. Patients older than 75 years are always at higher risk of open surgery regardless of co-morbid conditions.

The second group involves risk factors that hinder approach to the aneurysm (previous procedure in abdominal cavity, retroperitoneum or thorax). The level of limitations for open surgery in these cases also depends of the operators experience, however if there is an additional concomitant risk factor from the first group, endovascular treatment is a preferable treatment option. In the Western countries and North America patients preference or insurance company „advice“ play a significant role in the process of choosing treatment option.

LIMITS

The process of safe implantation and fixation of the stent graft requires that some conditions are satisfied. Those conditions are related to the proximal and distal landing zone in terms of diameter, length and angulations. The aortic segment where the stent graft is fixed serves to secure fixation of the stent graft at the desired location. This segment is located proximally and distally from the aneurysm and is called the “landing zone” (LZ). On the other side, the quality of the iliac and femoral arteries as an access vessels need to be assessed concerning tortuos-

ity, calcification and diameter in order to allow passage of the sheath and delivery system. In reality, it means that the endovascular procedure is not possible if the proximal and distal LZ are short, angulated or both, and if iliac and femoral arteries are too tortuous, calcified or of the lower diameter than the outer diameter of the delivery system.

Although this method has brought new revolution to the treatment of aneurysms, since the beginning it faced these limits and deficiencies that are continually being overcome by clinicians on one side and engineers on the other. For the last twenty years three generations of the stent grafts conquered multiple shortcomings of this method, while at the same time vascular surgeons created a new hybrid - vascular surgery in order to increase the number of treatable patients.

CONTRIBUTION OF CLINICIANS

Fixation of the stent graft is provided by radial force of the stent that is oversized to the diameter of the aorta for 10-20%, and by the length of the LZ that should be 15 mm for the abdominal and 20 mm for the thoracic aorta. Angulations of LZ of 75% and more could preclude fixation as well. Hybrid procedures have been developed in order to overcome these limitations and increase the number of treatable patients.

A common border of the proximal LZ is usually at the level of the origin of the left subclavian artery (LSA) for the thoracic aorta, and at the level of the origin of most distal renal artery (DRA) in case of abdominal aortic aneurysm. A significant number of aneurysms start at the level or even more proximally from the origin of the LSA and DRA. A short LZ in the area of the origin of LSA could be overcome by simple covering of the origin of this artery. This maneuver could be complicated, not only by upper limb ischemia, but also with stroke and spinal ischemia [11, 12]. Predictors of stroke after covering the LSA are occlusive disease of the carotid or right vertebral artery, dominant left vertebral artery or existence of its origin directly from the aortic arch. Patients are more susceptible to the development of spinal cord ischemia when covering more than 250 mm of the length of the thoracic aorta, in case of previous reconstruction of the abdominal aorta or in case of occlusion of lumbal and hypogastric arteries. All these complications can be prevented by revascularization of the LSA with its transposition into the left carotid or by a carotido-subclavian bypass (Figure 1). A recent meta-analysis has shown that these procedures do not prevent stroke; the incidence of spinal cord ischemia could be reduced by revascularization of the left subclavian artery [13]. Regardless of these facts, the decision to perform revascularization of the LSA is left to the preference of the surgeon.

The problem is weightier when aneurysm is located more proximally close to the origin of the left common carotid artery. Implantation of the stent graft is possible only with previous extraanatomic reconstruction (carotido-carotid and carotid-LSA bypass), or even if the aneurysm is proximal; anatomical reconstruction of supraaortic branches is necessary in order to exclude this aneurysm with the stent graft (Figure 2). These procedures

called “debranching” make possible the treatment of the aneurysm of the aortic arch in patients at risk for open treatment. However, these procedures are followed by a significant number of fatal or non-fatal complications [14].

When the aortic (thoracic or abdominal) aneurysm is close to the origin of visceral branches, implantation of the endovascular stent graft could compromise flow in this vascular bed. In order to provide visceral perfusion, besides exclusion of the aneurysm, previous visceral debranching procedure is performed; hepato-renal, spleno-renal, iliaco-hepato, spleno-renal bypass, or any other kind of visceral revascularization with inflow from the healthy aorta or iliac arteries (Figure 3) [15]. This type of procedures are reserved for patients that are at high risk for open repair, or in symptomatic patients when waiting for the custom made graft is impossible, so the indications for these complicated and cumbersome procedures demanding suture of fifteen different anastomoses are narrow [16]. If the celiac trunk is the only branch involving the aortic aneurysm or the LZ, some authors suggest its covering, but it is advisable to perform angiography probe before [17].

Finally, hypogastric arteries are not so frequently remote from the aortoiliac aneurysms, and in order to perform a safe graft fixation they had to be covered. While some authors advocate that this is a safe maneuver even when bilateral, others would rather try to provide vascularization in order to prevent colon ischemia, gluteal skin necrosis

or buttock claudication. Bypass or transposition of the hypogastric artery can be performed at least unilaterally to provide a minimum pelvic and buttock blood supply after extensive aneurysm exclusion with the stent graft [18].

The delivery system is to be placed through the femoral and iliac vessels that could be stenotic, occluded or hypoplastic, particularly in young adults and women. When luminal diameter of the femoral or iliac vessels is smaller

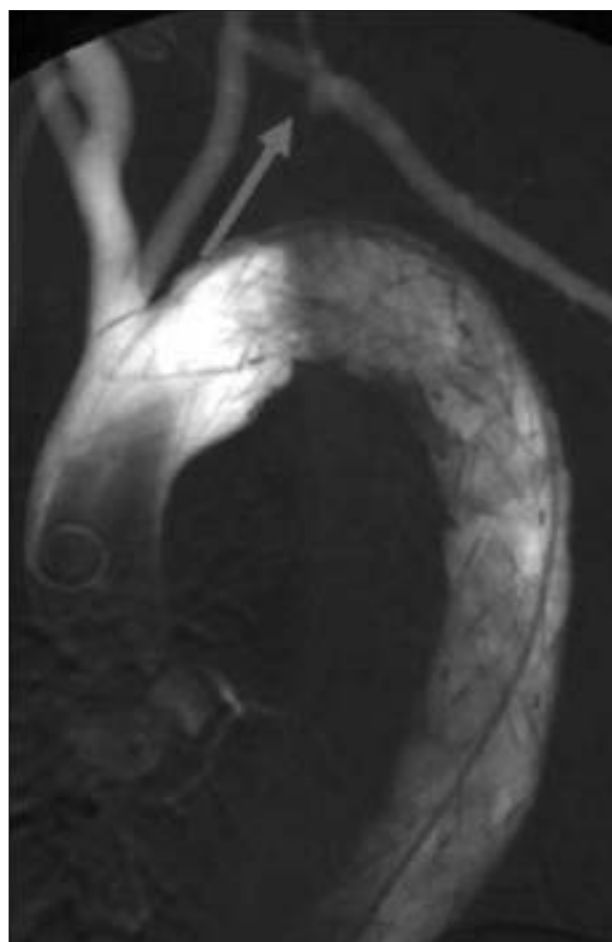


Figure 1. Control angiography after thoracic stent graft implantation and carotid-subclavian bypass (arrow)



Figure 2. Four-arm Dacron graft sutured proximally for ascending aorta and distally in all supraaortic branches

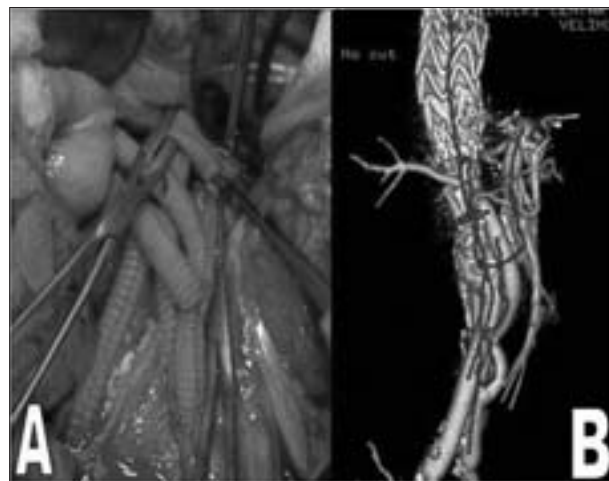


Figure 3. A. Reconstruction of aortoiliac segment and revascularization of all visceral branches as preparation for stent graft implantation covering the visceral segment of the abdominal aorta. B. Control MSCT after stent graft implantation

than outer diameter of the delivery system, implantation of the stent graft is possible with additional construction of iliac conduit made of the 10 mm synthetic graft sutured to the healthy iliac vessel or distal aorta. After delivering the stent graft this conduit can be oversewn at its origin, or anastomosed with the ipsilateral femoral artery (Figure 4).

If some of the branches are to be covered accidentally, one of the resolutions for this potentially severe complication is implantation of the stent (bare or covered) in this branch next to the stent graft. Positive results after treatment of this

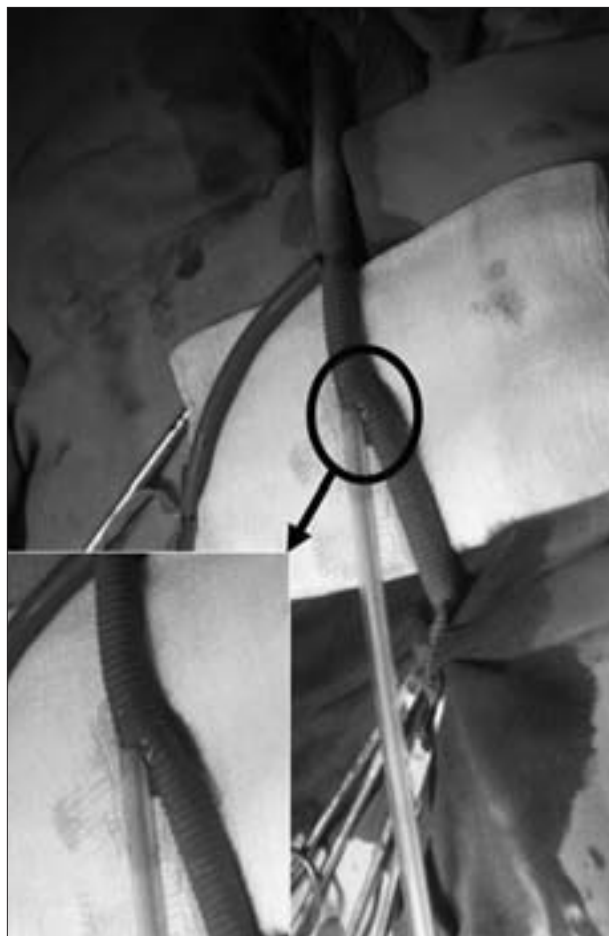


Figure 4. A 10 mm Dacron graft sutured to common iliac artery, placed under inguinal ligament into the groin to provide passage of the delivery system through stenotic iliac segment.

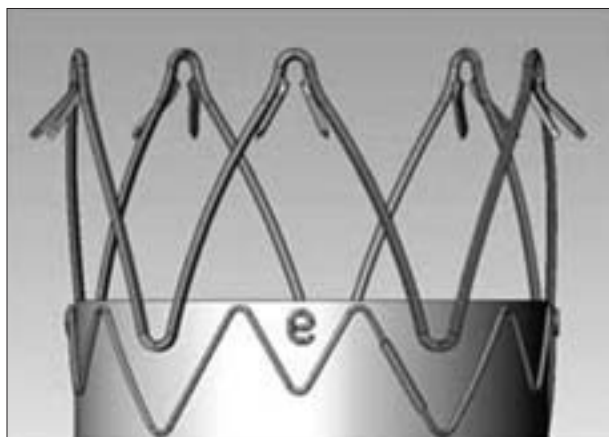


Figure 5. Proximal segment of abdominal stent graft with bare stent and anchoring barbs improving proximal fixation

complication have enforced clinicians to perform this procedure in elective manner. It was performed for the first time in a case of AAA in 2003, and in a case of THAA in 2005, while in 2008 M. Malina named it the “Chimney” technique [18, 19, 20]. Since then this method has been accepted more widely gaining its supporters and opponents [21].

CONTRIBUTION OF THE INDUSTRY

While vascular surgeons and interventionalists were fighting with the limits of the endovascular aneurysm therapy, representatives of the industry were developing newer generations of stent graft devices requiring fewer limitations and conditions, increasing the number of treatable patients. We are describing some of the improvements.

Proximal fixation has been improved by constructing a most proximal bare stent that can be placed over renal arteries, the so-called suprarenal fixation, what was later applied in thoracic stent grafts as well [22]. Additional hooks or anchoring barbs in the proximal end of the stent graft allowed treatment of patients with shorter and angulated necks (Figure 5). Other company provided stent graft with anchoring barbs and conical shaped proximal ring adapting its concavity to the origin of the renal arteries (Figure 6). Improvement of proximal fixation allocated treatment of complicated cases, and dividing the stents provided better adaptation on these curvatures, especially at the level of iliac arteries, decreasing limb thrombosis rate (Figure 7).



Figure 6. Stent graft with proximal conical ring providing suprarenal fixation in 2/3 of circumference



Figure 7. Stent graft with segment iliac limbs improving adaptation in elongated iliac arteries

Increased flexibility of the delivery system contributed to the treatment of patients with a tortuous, stenotic or hypoplastic ilio-femoral segment. A new deployment system with a top cap and constraining strings allows segmental deployment with repositioning of the stent graft when needed, which is important in angulated and short abdominal aortic necks, as well as in the great diameter aorta.

Some diseases of the thoracic aorta (penetrating aortic ulcer, aortic dissection and traumatic lesions) and some anatomical features of the aortic arch and descending aorta demand some corrections and pathology specific improvements of the thoracic stent grafts. Absence of the proximal bare stent decreases injury of the fragile dissected aorta, increases flexibility and conformability of the stent graft in the aortic arch, while longitudinal bars provide better columnar strength in this position. Short stent grafts and small diameter stent grafts have been constructed for traumatic aortic injuries, while stent graft with distal bare stent construction keep the true lumen patent when acute aortic dissection is treated. All of these corrections and innovations have significantly improved results in the treatment of acute and chronic specific thoracic aortic pathology [23].

One step beyond has been made with construction of the fenestrated stent grafts. Scallops and fenestras are constructed to keep visceral branches patent for the abdominal aneurysms with short proximal and thoracic aortic pathology and a short distal LZ. For visceral branches originating from the aneurysm sac a stent graft with branches have been constructed [24]. By using fenestrated or branched stent grafts the necessity for complicated reconstruction of the visceral arteries could be avoided. However the usage of these stent grafts is also precluded in some cases depending on the position and diameter of the visceral branches and the distance between each other, aortic and lumen diameter. The same technology of the branched stent graft has been used to prevent exclusion of the hypogastric arteries [25]. All this represents a great contribution of the industry to increase the number of treatable patients, and in the treatment of increasingly complicated abdominal and thoracoabdominal aneurysms, but there are still some progressions to come. The process of implantation is cumbersome even to the most skilled surgeons. The process of production is complex and time consuming (4-6 weeks) preventing treatment of urgent and emergent cases, while price is higher comparing to the regular stent grafts. This technology is not as convenient for aortic arch aneurysms as it is for thoracoabdominal, because of the unique characteristics of the brain vascularization, however there is a progress in the creation of solution for this complex problem as well [26, 27, 28].

If one of the iliaco femoral sides is unapproachable or unusable due to occlusion or severe stenosis, it is possible to implant the aorto-uni graft that covers aorta from renal to other healthy and patent iliac artery, while blood supply for the other limb is provided by a femoro-femoral “cross over” bypass (Figure 8).

Another issue is accurate measurement and planning of endovascular procedure. Tortuositities that are physi-



Figure 8. Control MSCT after aorto-uniiliac stent graft implantation and femoro-femoral cross over bypass

ological in the segment of the aortic arch and iliac arteries can be encountered in some other areas as well. Axial cross sections on the MSCT in these segments are unable to provide accurate diameter and length of this sector. For these purposes dedicated software has been created. Its purpose is to allow the clinician to create his own central aortic line and to stretch the aorta through this line providing an orthogonal section related to this line and not to the bogy surface area. With this technique, showed in Figure 9, diameter and length measurements are more accurate especially in elongated segments. Neck length estimation and procedure planning are most valuable.



Figure 9. A. Stretched thoracoabdominal aneurysm with central line analysed with working station "Trimensio". B. Measuring the distance between different aortic segments.

RESULTS FROM TRIALS

In order to compare endovascular repair of AAA three randomized control trials were organized in Europe, Great Britain and United States, while some data "from the field" could be taken from registers like EUROSTAR in Europe and MEDICARE in the United States. Among randomized trials are EVAR 1 and 2 (Endovascular Aneurysm Repair Trial 1 and 2), DREAM (Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Repair) and OVER study (Open Versus Endovascular Aneurysm Repair) [29-34]. Results of these studies are correlating with early results being in favor of endovascular repair in terms of mortality, morbidity, length of hospitalization and rate of intra-operative blood loss. However, during follow-up, this advantage of endovascular repair is diminishing after second to fourth year in all three studies. In the EVAR 1 study this difference was compensated due to the late death related to the implanted stent graft, while in other studies there is no difference in the cause of mortality. Late reintervention rate was higher after endovascular procedure in all three studies. Data from the Medicare database showed no difference in terms of reintervention rate comparing the two procedures. Study following the cause of death after aortic repair showed no difference between open and endo-repair in 13,971 patients with frequency of 0.3% aneurysm related deaths in both groups [35]. High rate of reinterventions could be related to the first undeveloped generation of stent grafts, measurement (in) accuracy and implantation related experience and the learning curve.

Additionally, reintervention rate could be the consequence of therapeutic over-activity of the practitioners included in the study since about 30% of reinterventions are due to endoleak type II.

These large studies evaluated cost effectiveness as well. Although endovascular procedures are less cost-effective, these studies are lacking complete costs analysis. Both procedures are bearing long term costs that are difficult to follow, estimate and count, like cardiac and renal insufficiency after open repair or costs of follow-up and reinterventions after endovascular procedure, meaning that new studies are needed to compare these two methods in terms of cost effectiveness on a long term basis. In the meantime clinicians are going to use both methods according to the latest results, their skills and advantages of newer generation of stent grafts that are hopefully going to be cheaper.

The latest publications are showing first long term results of fenestrated and branched stent grafts in the treatment of juxtarenal and thoracoabdominal aortic aneurysms [36]. Although these results are very affirmative, they represent good possibilities of new technology, however these results are owned by few best high volume European centers, and real life results are still about to come [37]. However, a French multicentric study presents mortality of 3% in 16 university centers. The price of the fenestrated and branched stent graft is important fact as well, and delivery time is also of value (4-6 weeks).

In case of thoracic aneurysms, avoiding thoracotomy, aortic cross clamping and extra corporal circulation thus reducing blood loss are obvious advantages that are favoring endovascular versus open repair and reducing paraplegia, mortality and morbidity rate. Hospitalization length and intensive care unit stay are significantly lower, while graft infection rate is still unchanged, 1-3%, with mortality of 50-100% [38-41]. Still, some pathological features of the descendent thoracic aorta and aortic arch are making them prone to different diseases, like dissection, dissected aneurysm, traumatic rupture and penetrated aortic ulcers, while anatomy of the aortic arch is sometimes making serious limits to endovascular repair. New decade of endovascular therapy will bring us resolution for these limitations.

CONCLUSION

During the first two decades the endovascular procedure has rapidly evolved and technology has been significantly improved, while its results are becoming known, different complications and risk factors are becoming better defined. The evolution of this technique has changed planes of education of young surgeons and its adoption should be modified at the level of initial years of surgeons' education. Good results are about to come only in high volume centers that are capable of resolving all possible complications. Current limits are hopefully going to be overcome by technological development, decreasing complication rate and costs.

REFERENCES

- Management of Abdominal Aortic Aneurysms Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular and Endovascular Surgery. 2011; 41(Suppl 1):S1-S8.
- Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg.* 1991; 5:491-5.
- Volodos NL, Karpovich IP, Troyan VI, Kalashnikova YuV, Shekhanin VE, Ternyuk NE, et al. Clinical experience of the use of self-fixing synthetic prostheses for remote endoprosthetics of the thoracic and the abdominal aorta and iliac arteries through the femoral artery and as intraoperative endoprosthesis for aorta reconstruction. *Vasa Suppl.* 1991; 33:93-5.
- Davidović L, Čolić M, Končar I, Marković D, Kostić D, Činara I, et al. Endovascular repair of aortic aneurysm – preliminary results. *Srp Arh Celok Lek.* 2009; 137(1-2):10-7.
- Končar I, Čolić M, Vještica M, Cvetić V, Davidović L. Tratamiento híbrido de aneurisma aórtico toracoabdominal. Presentación de un caso clínico. *Técnicas Endovasculares.* 2009; 12:2963-70.
- Končar I, Čolić M, Davidović L, Sindjelić R, Ilić N, Dragaš M. Ruptured thoracoabdominal aneurysm with aortocaval fistula, aortic dissection type III, and bilateral femoral aneurysms in patient with Marfan syndrome. *Am Surg.* 2010; 76(6):657-9.
- Ilić N, Končar I, Dragaš M, Banzić I, Davidović L. Endoleak Type II: deceitful predictor of delayed paraplegia. *Ann Thorac Surg.* 2011; 91(3):984-5.
- Ilić N, Davidović L, Končar I, Kostić D, Dragaš M, Marković M. Penetrating aortic ulcer associated with juxtarenal aortic occlusion. *Am Surg.* 2010; 76(8):909-11.
- Ilić N, Končar I, Banzić I, Dragaš M, Kostić D, Marković M, et al. An idea for construction of a new modification of thoracic endograft for treatment of delayed paraplegia. *J Thoracic Cardiovasc Surg.* 2011; 141(2):604-6.
- Končar IB, Marković M, Čolić M, Ilić N, Dragaš M, Davidović LB. Endovascular treatment of bilateral isolated iliac artery aneurysm with a kissing stent graft. *Am Surg.* 2010; 76(11):203-5.
- Farber MA, Criado FJ. Endovascular repair of nontraumatic ruptured thoracic aortic pathologies. *Ann Vasc Surg.* 2005; 19:167-71.
- Peterson BG, Eskandari MK, Gleason TG, Morasch MD. Utility of left subclavian artery revascularization in association with endoluminal repair of acute and chronic thoracic aortic pathology. *J Vasc Surg.* 2006; 43:433-9.
- Cooper DG, Walsh SR, Sadat U, Noorani A, Hayes P, Boyle JR. Neurological complications after left subclavian artery coverage during thoracic endovascular aortic repair: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg.* 2009; 49:1594-601.
- Antoniou GA, Sakka KE, Hamady MB, Wolfe JHN. Hybrid treatment of complex aortic Arch disease with supra-aortic debranching and endovascular stent graft repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010; 39:683-90.
- Drinkwater SL, Bockler D, Eckstein H, Cheshire NJW, Kotelis D, Wolf O, et al. The visceral hybrid repair of thoraco-abdominal aortic aneurysms: a collaborative approach. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009; 38:578-85.
- Libicher M, Reichert V, Aleksic M, Brunkwall J, Lackner KJ, Gawenda M. Balloon occlusion of the celiac artery: a test for evaluation of collateral circulation prior endovascular coverage. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008; 36:303-5.
- Lee WA, Berceci SA, Huber TS, Seeger JM. A technique for combined hypogastric artery bypass and endovascular repair of complex aortoiliac aneurysms. *J Vasc Surg.* 2002; 35:1289-91.
- Greenberg RK, Clair D, Srivastava S, Bhandari G, Turc A, Hampton J, et al. Should patients with challenging anatomy be offered endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2003; 38:990-6.
- Larzon T, Gruber G, Friberg O, Geijer G, Norgren I. Experiences of intentional carotid stenting in endovascular repair of aortic arch aneurysms – two case reports. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005; 30:147-51.
- Criado FJ. Chimney stent grafts and bare stents: aortic branch preservation revisited. *J Endovasc Ther.* 2007; 14(6):823-4.
- Ohrlander T, Sonesson B, Ivancev K, Resch T, Dias N, Malina M. The chimney graft a technique for preserving or rescuing aortic branch vessel in stent graft sealing zones. *J Endovasc Ther.* 2008; 15(4):427-32.
- England A, Butterfield JS, Ashleigh RJ. Incidence and effect of bare suprarenal stent struts crossing renal ostia following EVAR. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006; 32:523-8.
- Suto Y, Yasuda K, Shiiya N, Marashita T, Kawasaki M, Imamura M, et al. Stented elephant trunk procedure for an extensive aneurysm involving distal aortic arch and descending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 112(5):1389-90.
- Nordon IM, Loftus IM, Thomson MM. Modern treatment of juxtarenal abdominal aortic aneurysms with fenestrated endografting and open repair a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009; 38:35-41.
- Verzini F, Parlani G, Romano L, Rango P, Panuccio G, Cao P. Endovascular treatment of iliac aneurysm: Concurrent comparison of side branch endograft versus hypogastric exclusion. *J Vasc Surg.* 2009; 49:1154-61.
- Inoue K, Hosokawa H, Iwase T, Sato M, Yoshida Y, Ueno K, et al. Aortic arch reconstruction by transminimally placed endovascular branched stent graft. *Circulation.* 1999; 100(Suppl 19):II316-21.
- Sonesson B, Resch T, Allers M, Malina M. Endovascular total arch replacement by in situ stent graft fenestration technique. *J Vasc Surg.* 2009; 49:1589-91.
- Criado FJ, Barnatan MF, Rizk Y, Clark NS, Wang CF. Technical strategies to expand stent graft applicability in aortic arch and proximal descending thoracic aorta. *J Endovasc Ther.* 2002; 9 (Suppl II):II32-8.
- United Kingdom EVAR Trial Investigators, Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein D, Sculpher MJ. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med.* 2010; 362(20):1863-71.
- United Kingdom EVAR Trial Investigators, Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein D. Endovascular repair of aortic aneurysm in patients physically ineligible for open repair. *N Engl J Med.* 2010; 362(20):1872-80.
- McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, Flum DR, Glasziou P, Marshall JC, et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. *Lancet.* 2009; 374(9695):1105-12.
- Brown LC, Greenhalgh RM, Powell JT, Thompson SG, on behalf of the UK EVAR Trial Participants. Use of baseline factors to predict complications and re-interventions after endovascular aneurysm repair for abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg.* 2010; 97(8):1207-17.
- De Bruin JL, Baas AF, Buth J, Prinssen M, Verhoeven EL, Cuypers PW, et al. Long-term outcome of open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med.* 2010; 362(20):1881-9.
- OVER Trial participants. Outcomes following endovascular vs. open repair of abdominal aortic aneurysm. A randomized trial. *JAMA.* 2009; 302(14):1535-42.
- Goodney PP, Tavis D, Lucas FL, Gross T, Fisher ES, Finlayson SR. Causes of late mortality after endovascular and open surgical repair of infrarenal abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2010; 51(6):1340-7.
- Greenberg RK, Sternbergh WC3rd, Makaroun M, Okhi T, Chuter T, Bharadwaj P, Saunders A; Fenestrated Investigators. Intermediate results of a United States multicenter trial of fenestrated endograft repair for juxtarenal abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2009; 50(4):730-737.e1.
- Chiesa R, Tshomba Y, Kahlberg A, Marone EM, Civilini E, Coppi G, et al. Management of thoracic endograft infection. *J Cardiovasc Surg.* 2010; 51:15-31.
- Brandt M, Hussel K, Walluscheck KP, Müller-Hülsbeck S, Jahnke T, Rahimi A, et al. Stent graft repair versus open surgery for descending aorta: a case control study. *J Endovasc Ther.* 2004; 11:535-8.
- Cambria RP, Crawford RS, Cho JS, Bavaria J, Farber M, Lee WA, et al. A multicenter clinical trial of endovascular stent graft repair of acute catastrophes of the descending aorta. *J Vasc Surg.* 2009; 50:1255-64.
- Tespili M, Banfi C, Valsecchi O, Aiazzi L, Ricucci C, Guagliumi G, et al. Endovascular treatment of thoracic aortic disease: mid term follow up. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007; 70:595-601.
- Bavaria JE, Appoo JJ, Makaroun MS, Verter J, Yu ZF, Mitchell RS, et al. Endovascular stent grafting versus open surgical repair of descending thoracic aortic aneurysms in low risk patients: a multicenter comparative trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 133:380-7.

Првих двадесет година ендоваскуларног третмана обољења аорте

Игор Кончар^{1,2}, Момчило Чолић^{1,2}, Никола Илић^{1,2}, Слободан Цветковић^{1,2}, Марко Драгаш^{1,2}, Илијас Чинара^{1,2}, Душан Костић^{1,2}, Лазар Давидовић^{1,2}

¹Клиника за васкуларну и ендоваскуларну хирургију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Ендоваскуларно лечење аортних анеуризми (енгл. *endo-vascular aortic/aneurysm repair – EVAR*) у клиничку праксу је уведено почетком деведесетих година двадесетог века. Брз развој ове методе значајно је утицао на клиничке лекаре, програме едукације, болеснике, индустрију и здравствено осигурање. У раду је приказан допринос клиничких лекара и представника индустрије у развоју и напретку *EVAR* у протеклих двадесет година. Описани су развој ове методе, допринос лекара, хирурга и интервентних радиолога, настајак нове области васкуларне хирургије – хибридне васкуларне хирургије, као и допринос технолошког усавршавања који су значајно потпомогли представници индустрије – инжењери и њихови саветници. У раду се анализирају и

студије које су упоређивале успешност методе *EVAR* са досад примењиваним отвореним хируршким лечењем аортних анеуризми, као и неке технике лечења других обољења аорте. Током прве две деценије развоја ова метода се брзо развијала и усвајала упоредо с развојем технологије. Захваљујући великим рандомизираним студијама, рани и удаљени резултати нам указују на специфичне компликације ове методе, утичући на даље унапређење технологије и дефинисање ризичних група болесника код којих примену ове методе треба избегавати. Добри резултати су извесни само у центрима специјализованим за васкуларну хирургију, где постоје услови за решавање свих компликација ове методе.

Кључне речи: анеуризма аорте; ендоваскуларни третман; хибридне процедуре; процес развоја

Примљен • Received: 16/06/2011

Прихваћен • Accepted: 26/10/2011

Педесет година супклиничког примарног алдостеронизма: значај ране дијагнозе

Јасмина Ћирић^{1,2}, Милош Жарковић^{1,2}, Биљана Белеслин^{1,2}

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

²Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Клиничка слика прекомерног лучења алдостерона често није специфична. Постојање резистентне, изражене хипертензије (ХТ) и знаци хипокалемије су корисна, али нестална обележја. Ниво алдостерона у плазми болесника с примарним алдостеронизмом (ПА) може бити нормалан, мада неогдговарајуће висок за ниску плазма-ренинску активност (ПРА) и несупресибилен натријумом. Испитивање особа са ХТ без очигледних знакова ПА открило је повећање преваленције идиопатске адреналне хиперплазије као узрока прекомерног лучења алдостерона. Данас је ПА најчешћи ендокрини облик секундарне ХТ, с процењеном преваленцијом од 5% до 10% особа са ХТ. Дијагноза ПА може да омогући хируршко излечење болесника с аденомом који ствара алдостерон и једностраном адреналном хиперплазијом. Повећан ниво алдостерона одговоран је за васкуларне запаљењске промене и оштећења органа. Хипертрофија леве коморе срца, аритмије срца и церебрални инсульт се често јављају код оболелих од ПА, а могу се спречити блокаторима минералокортикоидних рецептора. Због тога се саветује испитивање на ПА болесника са ХТ и хипокалемијом и/или адреналним инциденталомом, резистентном и тешком ХТ и болесника с развојем ХТ у младости. Најшире прихваћено испитивање на ПА је однос алдостерона у серуму према ПРА, с тачком пресека на 30 ng/dl : ng/ml/h. Ниво алдостерона у серуму може бити укључен као додатни параметар прегледа. Код особа с повишеним односом алдостерона и ПРА неопходно је потврдити дијагнозу ПА тестовима и одредити подтип ради избора терапије.

Кључне речи: алдостеронизам; хипертензија; скрининг-тест

УВОД

Прву дефиницију примарног алдостеронизма (ПА) дао је Кон (Conn) [1] 1955. године; то је удруженост тумора надбубрега, хипертензије (ХТ) и хипокалемије. Убрзо се, открићем есеја за одређивање нивоа алдостерона у серуму, могао и клиничким испитивањем доказати адренални аденом који ствара алдостерон (енгл. *aldosterone-producing adenoma* – APA). Могућност мерења плазма-ренинске активности (ПРА) или ренина допринела је раздвајању ПА од секундарног алдостеронизма и лакше дијагностиковање прекомерног лучења алдостерона због обостране идиопатске адреналне хиперплазије (идиопатског хипералдостеронизма – ИХА). ИХА се увек теже откривао због преклапања клиничких, лабораторијских и хормонских налаза с есенцијалном хипертензијом (ЕХТ) и дуго је чинила само трећину случајева ПА [2].

Праћена је углавном нормокалемијом и теже се уочава чак и савременим визуелизационим техникама. Кон је у својим чланцима изражавао веровање да је ПА чест код особа са ХТ, али да се од вероватних 20% доказује код свега 1% болесника. Због нејасних граница између ИХА и ЕХТ са ниском ПРА, неки аутори су сматрали да је благ облик алдостеронизма само екстремна под-

група ЕХТ [3]. Већина је ипак веровала да много случајева алдостеронизма промиче као ЕХТ с нормалним нивоом алдостерона у серуму и ниском ПРА (ангиотензин I). Ово мишљење се заснивало на чињеници да тако неадекватан однос између стимулишућег и стимулисаног хормона указује на прекомерну функцију контролисане жлезде. Због тога се налаз супримиране ПРА или ренина без одговарајуће ниског нивоа алдостерона у серуму тумачио као знак извесне аутономности зоне гломерулозе надбубрежне жлезде или релативни испад алдостерона [4]. Ипак, дуго година се такав налаз нормалног, а неадекватног нивоа алдостерона у серуму сврставао у ЕХТ. Између седамдесетих и деведесетих година двадесетог века многа истраживања су се бавила мултифакторском патогенезом ЕХТ. Испитивање улоге алдостерона као могућег учесника у њеном настанку тако је индиректно допринело бољем дијагностиковању и класификацији ПА.

ПОДЕЛА ЕСЕНЦИЈАЛНЕ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ И УЛОГА АЛДОСТЕРОНА У ЊЕНОМ НАСТАНКУ

Алдостерон регулише хомеостазу натријума и воде, васкуларну контрактилност и потребу за сланим, учествујући значајно у

Correspondence to:

Jasmina ĆIRIĆ
Klinika za endokrinologiju,
dijabetes i bolesti metabolizma
Klinički centar Srbije
Dr Subotića 13, 11000 Beograd
Srbija
jaciric@eunet.rs

одржавању нормалног крвног притиска. Због тога је увек било занимљиво то да код неких особа нормалне концентрације алдостерона могу остваривати пренаглашене ефекте који доводе до ХТ. Да би се боље уочиле одлике особа са ХТ и оваквим нескладним дејством алдостерона, ЕХТ је подељена у односу на степен активности ренин – ангиотензин система (РАС) на групе са ниском, нормалном и повишеном ПРА. Међу испитиваним особама са ХТ нормалне ПРА уочена је група код које изостају нормалне измене васкуларног и адреналног одговора на ангиотензин II при изменама у уносу соли [5]. Код ових особа, названих „немодулатори“, истовремено постоје смањена способност бубрега да одстрани вишак унете соли и недовољно повећање лучења алдостерона при слабом уносу соли који доводи до прекомерног стварања вазоконстриктора ангиотензина II. Немодулација је наследно оштећење у односима РАС и алдостерона које може довести до ЕХТ због осетљивости на со. Осим ове групе са дефинисаним узроком осетљивости на со, променљивост крвног притиска у односу на унос соли утврђена је и код особа са ЕХТ и ниском ПРА.

За потребе брзе клиничке процене особе са ХТ су договорно подељене на особе осетљиве на со (со-сензитивне) и особе неосетљиве на со (со-резистентне). Осетљивост на со је дефинисана најчешће као измена висине средњег крвног притиска за више од 10 mm Hg када се унос соли промени од слабог (10 mmol/24 h) до повећаног (300 mmol/24 h) [6]. Показало се да је код особа осетљивих на со ниво алдостерона у серуму виши, а степен супресибилности уобичајеним инхибиторима његове секреције мањи него код људи чији се крвни притисак не мења при изменама уноса соли. Особе са ХТ и ниском ПРА при оптерећењу натријумом такође имају повећан ниво алдостерона у серуму и повишену амплитуду пулса излученог алдостерона у односу на оне са нормалном ПРА [7]. Све ове студије и сазнања о механизмима деловања алдостерона у настанку ЕХТ индиректно су омогућили да и ПА остане предмет истраживања, иако се сматрао ретким узроком ХТ.

ДЕЛОВАЊЕ АЛДОСТЕРОНА НА КАРДИОВАСКУЛАРНИ СИСТЕМ

Од деведесетих година двадесетог века, када је уочено неповољно дејство алдостерона на кардиоваскуларни систем (КВС), има много доказа да он доводи до срчане и васкуларне ремоделације и фиброзе. Алдостерон делује на КВС преко оксидативног пута азота, што се може спречити антагонистима алдостерона, спиронолактоном и еплереноном. Повећано стварање алдостерона уз слободан унос соли независно од висине крвног притиска доводи до фиброзе КВС. Код особа са ХТ, ниским нивоом ренина и неодговарајуће нормалним нивоом алдостерона у серуму значајно је поремећена вазодилатација резистентних крвних судова посредована азот-оксидам [8]. На животињском моделу је показано да алдостерон чак и при нормалном уносу

соли и незнатном повећању крвног притиска доводи до хипертрофије срца и фокалне инфламаторне лезије [9]. Код особа нормалног крвног притиска са генетски доказаним фамилијарним алдостеронизмом тип I уочени су значајно виши однос алдостерона и ПРА и дебелина зида леве коморе уз смањење дијастолне функције [10]. Код особа са ПА се 4,2 пута чешће јавља цереброваскуларни инсульт, 6,5 пута инфаркт миокарда и 12,1 пут атријална фибрилација.

СКРИНИНГ-ТЕСТ ЗА РАНО ОТКРИВАЊЕ ПРИМАРНОГ АЛДОСТЕРОНИЗМА

Кад је уочена значајна улога алдостерона у настанку промена на КВС директним дејством и преко ХТ, предложено је да се уведе скрининг за ПА [11, 4]. Ипак, прошло је доста времена до појаве већих епидемиолошких студија. Први резултати масовније нерестриктивне примене скрининга за ПА код особа са ХТ и даљег дијагностичког тестирања оних са позитивним скрининг-тестом довело је до наглог повећања преваленције ПА на 5–15% [12]. Као идеалан скрининг-тест наметнуо се тест за који се већ дуго веровало да је значајан – однос алдостерона и ПРА [13]. Повишен однос ових хормона, чак и уз нормалан ниво алдостерона у серуму, одражава поремећаје који не достижу клиничко испољавање специфично за ПА, али су праћени нежељеним дејством алдостерона на крвне судове. Однос алдостерона и ПРА већи од 30 ng/dl : ng/ml/h најчешће се сматрао граничним за ПА и ЕХТ. Повишен однос код људи са ХТ бележи се код 6% особа, а при испитивању болесника с резистентном ХТ или адреналним инциденталомом и ХТ у установама терцијарног нивоа здравствене заштите достиже и 40% [12, 14, 15]. Анализом доступних студија утврђено је да је проценат доказаног АРА у неселекционисаној групи испитаника са ХТ из примарне заштите с повишеним односом између 1% [16] и 6% [12], а нешто већи у групи испитаника са резистентном ХТ. Очигледно је да се у новијим студијама значајно повећао проценат откривених особа са ИХА, које сада чине две трећине свих особа са ПА [12, 13].

Ниска специфичност, сензитивност и предиктивна вредност теста (<70%) основне су замерке оних који сматрају да је епидемија алдостеронизма преувеличана и да непоуздан тест често условљава непотребну дијагносику ПА [16]. Ако се диференцијална дијагноза ПА заснива претежно на измереном алдостерону у тестовима, а не током узорковања из адреналних вена [17, 18] или на патохистолошком налазу, већа је преваленција ИХА у ХТ, а осетљивост скрининг-теста је 93% [12].

ПА се код особа с повишеним односом алдостерона и ПРА доказује супресионим тестовима. Нормално се лучење алдостерона смањује повећаним пероралним или парентералним уносом соли, минералокортикоидом флудрокортизоном и каптоприлом, па су стандардизовани услови извођења и хормонски одговори у овим тестовима [19]. Тумачење резултата тестова је у складу

са савременом дефиницијом ПА као: неодговарајуће повећаном (не нужно изнад референтних вредности), релативно аутономном, независном од РАС и несупресибилном производњом алдостерона. Да би се направио правилан избор болесника који би имали користи од хирушког лечења, неопходна је даља диференцијална дијагностика бројних подгрупа ПА (Табела 1). Хируршки се лече АРА, једнострана ИХА, примарни и ектопични карциноми који стварају алдостерон (алдостерон-произдукујући) и фамилијарни облик тип II (FH-II), који представља АРА с појављивањем у једној породици. Последњих година су уочени случајеви адреналног тумора с истовременим лучењем алдостерона и кортизола [20].

Диференцијална дијагностика је могућа одређивањем алдостерона из крви адреналних вена. Иако је значајно побољшано приказивање надбубрега компјутеризованом томографијом (СТ) или магнетном резонанцијом (MRI), ове методе не обезбеђују потврду хиперфункције откривене промене. На основу резултата центра с најуспешнијим обостраним приступом адреналним венама, могу се јавити грешке у латерализацији на основу само СТ/MRI прегледа у случајевима афункционалних тумора и контралатералне хиперфункционе, али слабије уочљиве ИХА, или врло малих алдостеронома [21]. Чешће истовремено јављање ПА и афункционалних инциденталом надбубрежних жлезда после 40. године одржава потребу за овом компликованом диференцијалном дијагностиком. Због великог процента неуспешности методе и у специјализованим центрима, предлага се ревизија препорука за њену примену као тзв. златног стандарда у преоперационој дијагностици [22].

Тестови за дијагностику ПА су засновани на оптерећењу волуменом и натријумом, па могу бити ризични за болеснике са КВ болестима, честим у дуготрајном ПА. Због тога су веома значајни чешћи прегледи и рана дијагностика у фази када компликација још нема. Недостатак једноставног теста за доказивање ПА и разноликост испитиване популације са ХТ, која смањује могућност процене преваленције, главни су ограничавајући фактори примене скрининга код свих особа са ХТ.

УСЛОВИ ЗА ПОСТИЗАЊЕ ВАЛИДНОСТИ СКРИНИНГ-ТЕСТА ЗА ПРИМАРНИ АЛДОСТЕРОНИЗАМ

Лучење и ослобађање алдостерона имају врло сложену контролу великим бројем стимулатора и инхибитора, као и унутрашњим ритмовима. Међу стимулаторима су РАС, адренкортикотропни хормон (АСТН), хиперкалемија, хипонатремија, норадреналин, ендотелини и локални РАС. Инхибитори су хипокалемија, хипернатремија, допамин и атријални натриурезни хормон. Алдостерон се лучи на пулзатилан начин са око 12 пулсева дневно [23, 24]. Секреција је битно одређена и дневним ритмом, који одликује јутарње повећање [25]. Због тога, да би се уопште разматрао однос као валидан, морају се задовољити неки важни услови за узимање узорака алдостерона у серуму и ПРА. Узорци се узимају ујутру, после два сата ходања и након 5–15 минута седења, по двонедељном прекиду антихипертензивне терапије, осим алфа-блокера, верапамила и хидралазина. Примену спиронолактона и диуретика је пожељно обуставити бар четири недеље раније. Током испитивања унос соли треба да буде нормалан до благо повишен, уз нормокалемију. Треба имати у виду да је однос већи од 30 установљен договором за велики број светских лабораторија, али због варијација у методологији пожељно је да свака лабораторија има сопствене критеријуме за граничне вредности односа ПА и ЕХТ. Доста грешака настаје јер се повишен однос користи као замена за дијагностиковање ПА уз СТ/MRI преглед надбубрега. Када добијене вредности нису убедљиве, потребно је поновити испитивање односа док год није поуздан за тумачење. Сматрало се да репродукцибилност овог теста није велика – код АРА је утврђен повишен однос у само 37% случајева свих мерења [26]. Новије студије наводе репродукцибилност од око 80%, што оправдава скрининг за алдостеронизам [27]. Примена даље дијагностике ПА након позитивног скрининга је рационалнија ако је ниво алдостерона у серуму већи од 15 ng/dl.

Табела 1. Подтипови примарног алдостеронизма и њихова преваленција

Table 1. Subtypes of primary aldosteronism and their prevalence rates

Подтипови примарног алдостеронизма Subtypes of primary aldosteronism	Преваленција Prevalence rate
Алдостерон-произдукујући аденом (АПА), укључујући ангиотензин II зависни аденом Aldosterone-producing adenoma (APA) including angiotensin II-responsive adenoma	33%
Билатерална идиопатска хиперплазија (ИХА) Bilateral idiopathic hyperplasia (IHA)	63%
Унилатерална (примарна) адренална хиперплазија (ПАХ) Unilateral (primary) adrenal hyperplasia (PAH)	<1%
Алдостерон-произдукујући адренални карцином Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma	<1%
Алдостеронизам излечив глукокортикоидима или фамилијарни хипералдостеронизам тип I (FH-I) Glucocorticoid-remediable hyperaldosteronism or Familial hyperaldosteronism type I (FH-I)	0.5%
Фамилијарни хипералдостеронизам тип II (FH-II): АПА или ИХА Familial hyperaldosteronism type II (FH-II): APA or IHA	3–4%
Ектопични (неадренални) алдостерон-произдукујући аденоми и карциноми Ectopic (nonadrenal) aldosterone-producing adenomas and carcinomas	Врло ретки Very rare

ЛАЖНО ПОЗИТИВАН И ЛАЖНО НЕГАТИВАН ОДНОС АЛДОСТЕРОНА И ПЛАЗМА-РЕНИНСКЕ АКТИВНОСТИ

Најчешћи проблем при тумачењу резултата испитивања је немогућност прекида или измене антихипертензивне терапије према препорукама. Лажно негативан однос се виђа у условима када је повећање ПРА веће него пораст нивоа алдостерона, као у реноваскуларној ХТ, малигној ХТ, рестрикцији соли и примени диуретика. Лажно негативан однос се може добити и због смањења нивоа алдостерона, а значајног повећања ПРА, до којег доводе АСЕ-инхибитори и блокери рецептора ангиотензина II, или смањења нивоа алдостерона уз слабије повећање ПРА услед хипокалемије или коришћења калцијумских блокера (дихидропиридинске структуре). Лажно негативан однос може довести до препознавања особа са ПА, док лажно позитиван однос може да услови непотребно испитивање. Лажно позитиван однос се бележи када је ПРА много више снижена него ниво алдостерона. До тога обично доводе лекови, као што су бета-блокери, клонидин, метилдопа и нестероидни антиинфламаторни лекови, или повећање уноса соли и старење. Редукција ПРА због смањене функције бубрега или повећање нивоа алдостерона због хиперкалемије могу такође дати лажно повећање односа алдостерона и ПРА. Због великог утицаја разних фактора на хормоне, од чијих вредности зависи одлука о даљем испитивању, препоручује се узимање узорака у идеалним условима. Ако нема могућности да се они испуне, могу се применити актуелни савети за тумачење теста. Уколико је било услова за лажно позитивне резултате, а добијени су нормални или нижи односи, онда вероватно није реч о ПА. У случају да се могу очекивати лажно негативни налази, а добијени су нормални или високи, онда је вероватно у питању ПА. Због своје захтевности и потребе за понављањем, однос алдостерона и ПРА не убраја се у најбоље скрининг-тестове. Да би се учинио доступним, неки стручњаци не инсистирају на томе да се за свако одређивање односа постигну идеални услови.

ЗНАЧАЈ РАНОГ ОТКРИВАЊА ПРИМАРНОГ АЛДОСТЕРОНИЗМА

Имајући у виду сложеност дијагностике, намеће се питање да ли је битно ако се не открије нормокалемични ПА (ИХА) када и велики проценат особа са ЕХТ нема оптималну контролу крвног притиска антихипертензивном терапијом. Показано је да је код особа са ПА значајно већи проценат кардиоваскуларних догађаја (цереброваскуларних, нефаталних инфаркта миокарда и атријалне фибрилације) у односу на особе са ЕХТ, независно од висине крвног притиска, а да специфична антихипертензивна терапија сузбија овакве компликације [28]. Особе с обостраном ИХА, које се иначе лече медикаментно, могу имати користи од малих доза спиронолактона. У неким земљама доступан је еплеренон,

селективни антагонист који не испољава нежељене антиандрогене ефекте [29]. Тако би се уз бољу контролу крвног притиска спречило директно дејство алдостерона на крвне судове и успорио развој ХТ. Извесно је да би и особе с непотврђеним ПА а повишеним односом алдостерона и ПРА могле имати користи од лечења блокерица минералокортикоидних рецептора [30, 31]. Због тога, иако има неслагања око тачне учесталости ПА и користи широке примене скрининга особа са ХТ, индикације за искључивање ПА су све бројније. Осим испитивања особа са ХТ резистентном на лекове и особа с адреналним инциденталомима, где је могућност откривања ПА висока (до 20%) [32], скрининг је обавезан у случају ХТ удружене са спонтаном или хипокалемијом изазваном диуретицима. Због новооткривених фамилијарних облика ПА саветује се тестирање првостепених сродника са ХТ особа са ПА и свих особа са ХТ с породичном анамнезом за ХТ пре 20. године или цереброваскуларним акцидентима пре 40. године. У ширем смислу, према консензусу, особе са ХТ стадијума 2 и 3 и крвним притиском вишим од 160–179/100–109 mm Hg треба да буду обухваћене скринингом за искључивање ПА [33]. Најзад, оставља се могућност да при значајној сумњи на секундарну ХТ треба искључити ПА, јер особе с овим обољењем могу имати користи од раног лечења. Овај став има рационалну основу за примену у клиничкој пракси, али остаје пожељно поједноставити услове за испитивање, дијагностику и диференцијалну дијагностику ПА.

ЗАКЉУЧАК

ПА нема препознатљиву клиничку слику уколико не постоји и хипокалемија. Многи болесници са ПА због ИХА остају препознати, јер углавном имају нормокалемију. Већ педесет година се претпоставља да је учесталост ПА већа него што је утврђено, али су ове претпоставке потврђене тек масовним испитивањем опште популације са ХТ. Лоши ефекти алдостерона на КВС упућују на потребу за раним откривањем ПА. Иако скрининг на ПА није једноставан због утицаја анихипертензивне терапије, неопходна је његова шири примена. Крајњи тестови за потврду ПА су такође захтевни и недовољно осетљиви у локализацији хиперсекреторне надбубрежне жлезде. Због тога је често неуспешно одређивање алдостерона из адреналних вена и даље златни стандард за диференцијалну дијагнозу ПА. Ипак, комбинацијом тестова може се у одабраној популацији са ХТ дијагностиковати више оболелих од ПА, чиме би се стекла нова сазнања о учесталости, патогенези, могућностима дијагностиковања и користи од раног лечења.

НАПОМЕНА

Израду овог рада помогло је Министарство за науку Републике Србије финансирањем пројеката бр. 175036 и бр. 175067.

ЛИТЕРАТУРА

- Conn JW. Presidential address II. Primary aldosteronism: new clinical syndrome. *J Lab Clin Med.* 1955; 45:6-17.
- Davis WW, Newsome HH Jr, Wright LD Jr, Hammond WG, Easton J, Bartter FC. Bilateral adrenal hyperplasia as a cause of primary aldosteronism with hypertension, hypokalemia and suppressed renin activity. *Am J Med.* 1967; 42:642-7.
- McArdavey D, Murray GD, Lever AF, Robertson JIS. Similarity of idiopathic aldosteronism and essential hypertension. *Hypertension.* 1983; 5:116-21.
- Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M, et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity: results in hypertensive patients. *Arch Intern Med.* 1981; 141:1589-93.
- Shoback DM, Williams GH, Moore TJ, Dluhy RG, Podolsky S, Hollenberg NK. Defect in the sodium-modulated tissue responsiveness to angiotensin II in essential hypertension. *J Clin Invest.* 1983; 72:2115-24.
- Kawasaki T, Delea CS, Bartter FC, Smith H. The effect of high sodium and low sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. *Am J Med.* 1978; 64:193-8.
- Ćirić J. Adrenergički sistem i epizodičnost sekrecije aldosterona u primarnoj hipertenziji. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1995.
- Duffy SJ, Biegelsen ES, Eberhardt RT, Kahn DF, Kingwell BA, Vita JA. Low-renin hypertension with relative aldosterone excess is associated with impaired NO-mediated vasodilation. *Hypertension.* 2005; 46:643-4.
- Yoshida K, Kim-Mitsuyama S, Wake R, Izumiya Y, Izumi Y, Yukimura T, et al. Excess aldosterone under normal salt diet induces cardiac hypertrophy and infiltration via oxidative stress. *Hypertens Res.* 2005; 28:447-55.
- Stowasser M, Sharman J, Leano R, Gordon RD, Ward G, Cowley D, Marwick TH. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:5500-1.
- Dunn PJ, Espiner EA. Outpatient screening tests for primary aldosteronism. *Aust NZ J Med.* 1976; 6:131-5.
- Lim PO, Dow E, Brennan G, Jung RT, MacDonald TM. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertens.* 2000; 14:311-5.
- Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, et al. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after "non-selective" screening of hypertensive patients. *J Hypertens.* 2003; 21:2149-57.
- Bernini G, Moretti A, Argenio G, Salvetti A. Primary aldosteronism in normokalemic patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2002; 146:523-9.
- Girerd X, Villeuveuve F, Lemaire A, Roux O, Hanon O, Mourad JJ. A clinical prediction rule for primary aldosteronism in drug-resistant hypertensive patients referred to an hypertension clinic. *J Hypertens.* 2003; 21(Suppl 4):S145.
- Kaplan NM. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J Hypertens.* 2004; 22:863-9.
- Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery.* 2004; 136:1227-35.
- Ćirić J, Žarković M, Nešović M. Selektivna adrenalna venska kateterizacija u dijagnostici primarnog aldosteronizma. *Radiološki arhiv Srbije.* 1995; 4:604-9.
- Damjanović SS, Ćirić J, Zorić S, Stojanović M. Endokrine hipertenzije i poremećaji simpatoadrenomedularnog sistema. *Acta Clinica.* 2004; 4:117-32.
- Ćirić J, Beleslin B, Stojković M, Trbojević B, Žarković M. Combined primary aldosteronism and preclinical Cushing's syndrome due to a large adrenocortical adenoma. 12th European Congress of Endocrinology. *Endocrine Abstracts.* 2010; 22:48.
- Stewart PM, Allolio B. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: time for a reality check. *Clin Endocrinol.* 2010; 72:146-8.
- Young WF, Tanson AW. What are the keys to successful adrenal venous sampling (AVS) in patients with primary aldosteronism? *Clin Endocrinol.* 2009; 70:14-7.
- Siragy HM, Vieweg WVR, Pincus S, Veldhuis D. Increased disorderliness and amplified basal and pulsatile aldosterone secretion in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80:28-33.
- Nešović M, Ćirić J, Žarković M. Daily profiles of aldosterone levels during normal, high and low sodium intake in patients with essential hypertension. *Horm Metab Res.* 1991; 23:612-4.
- Nešović M, Žarković M, Ćirić J, Stojanović M, Delić D. Dnevni ritam aldosterona u serumu u dijagnostici primarnog aldosteronizma. *Srp Arh Celok Lek.* 1995; 123:65-7.
- Tanabe A, Naruse M, Takagi S, Tsuchiza K, Imaki T, Takano K. Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:2489-94.
- Rossi GP, Seccia TM, Palumbo G, Belfiore A, Bernini G, Caridi G, et al. Within-patient reproducibility of the aldosterone:renin ratio in primary aldosteronism. *Hypertension.* 2010; 55:83-9.
- Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45:1243-8.
- Magni P, Motta M. Aldosterone receptor antagonists: biology and novel therapeutic applications. *Curr Hypertens Rep.* 2005; 7:206-11.
- Levy DG, Rocha R, Funder JW. Distinguishing the antihypertensive and electrolyte effects of eplerenone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2736-40.
- Rossi G, Boscaro M, Ronconi V, Funder JW. Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends Endocrinol Metab.* 2005; 16:104-7.
- Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babović A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy resistant hypertension – a clue to efficient treatment. *J Hypertens.* 2004; 22:2217-26.
- Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:3266-81.

Fifty Years of Subclinical Primary Aldosteronism: Importance of Early Diagnosis

Jasmina Ćirić^{1,2}, Miloš Žarković^{1,2}, Biljana Beleslin^{1,2}

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

²Clinic of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Clinical presentation of excessive aldosterone secretion is often not specific. The presence of resistant severe hypertension (HT) and signs of hypokalemia is useful but inconsistent characteristic. Plasma aldosterone level in primary aldosteronism (PA) could be normal, although inappropriately high for a low plasma renin activity and not suppressed by sodium. Screening of hypertensive population with no obvious signs of PA has revealed an increased prevalence of idiopathic adrenal hyperplasia as a cause of aldosterone excess. Nowadays, PA is the most common endocrine form of secondary HT, with an estimated prevalence 5-10% of hypertensive population. The diagnosis of PA can lead to surgical cure in the case of aldosterone producing adenoma and unilateral adrenal hyperplasia. The aldosterone excess is responsible for vascular inflammation

and end-organ damage. Left ventricular hypertrophy, cardiac arrhythmia and cerebral insult are frequently seen in PA and preventable by mineralocorticoid receptor blockers. For this reason, screening for PA in patients with HT and hypokalemia and/or adrenal incidentaloma, resistant and severe HT, and in patients with the onset of HT at young age is advisable. The most widely accepted screening for PA is serum aldosterone to plasma renin activity (aldosterone : PRA) ratio, with the cut-off of 30 ng/dl:ng/ml/h. Serum aldosterone level could be included as an additional screening parameter. Confirmatory tests are crucial for the diagnosis of PA in patients with an increased aldosterone : PRA ratio and subtype differentiation for the choice of treatment.

Keywords: primary aldosteronism; hypertension; screening test

Примљен • Received: 29/03/2011

Прихваћен • Accepted: 16/08/2012

Premature Ovarian Failure

Svetlana Vujović^{1,2}, Miomira Ivović², Milina Tančić-Gajić², Ljiljana Marina², Marija Barać², Zorana Arizanović², Ana Nenezić², Maja Ivanišević³, Jelena Micić³, Silvija Sajić^{1,4}, Dragan Micić^{1,2}

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

²Clinic for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Clinic for Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁴University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Premature ovarian failure (POF) is the occurrence of hypergonadotropic hypogonadal amenorrhea in women under the age of forty years. It is idiopathic in 74-90% patients. Known cases can be divided into primary and secondary POF. In primary POF genetic aberrations can involve the X chromosome (monosomy, trisomy, translocations, deletions) or autosomes. Genetic mechanisms include reduced gene dosage and non-specific chromosome effects impairing meiosis, decreasing the pool of primordial follicles and increasing atresia due to apoptosis or failure of follicle maturation. Autoimmune ovarian damage is caused by alteration of T-cell subsets and T-cell mediated injury, increase of autoantibody producing B-cells, a low number of effector/cytotoxic lymphocyte, which decreases the number and activity of natural killer cells. Bilateral oophorectomy, chemotherapy, radiotherapy and infections cause the secondary POF. Symptoms of POF include irritability, nervousness, loss of libido, depression, lack of concentration, hot flushes, weight gaining, dry skin, vaginal dryness, frequent infections etc. The diagnosis is confirmed by the level of FSH of over 40 IU/L and estradiol below 50 pmol/L in women aged below 40 years. Biochemical and other hormonal analysis (free thyroxine, TSH, prolactin, testosterone), karyotype (<30 years of age), ultrasound of the breasts and pelvis are advisable. Optimal therapy is combined estrogen progestagen therapy given in a sequential rhythm, after excluding absolute contraindications. Testosterone can be added to adnexectomized women and those with a low libido. Sequential estrogen progestagen replacement therapy is the first line therapy for ovulation induction in those looking for pregnancy and after that oocyte donation will be advised. Appropriate estrogen-progestagen therapy improves the quality of life and prevents complications such as cardiovascular diseases, osteoporosis, stroke etc.

Keywords: premature ovarian failure; etiology; therapy

INTRODUCTION

Premature ovarian failure (POF) is a heterogeneous disorder of multifactorial origin defined as the occurrence of secondary amenorrhea, hypergonadotropism and hypogonadism in women under the age of 40 years. The incidence is 1:10,000 women at the age of 20, 1:1,000 at the age of 30 and 1:100 at the age of 40 years [1]. It can be sporadic or familial (4-33%) [2, 3].

decreased number of follicles being found during the ovarian development or increased rate of follicle loss or accelerated atresia. Proposed etiological factors of POF are shown in Table 1.

PRIMARY POF

Primary POF represents a group of disorders induced by changes in some specific genes or autoimmune process or enzymatic disorder.

ETIOLOGY

Most cases of POF are idiopathic [4]. Abnormal pairing in meiosis resulting in oocyte apoptosis at a check point has been suggested as an etiological factor [5]. POF may result from a

Genetic aberrations

Genetic mechanism of POF includes reduced gene dosage and non-specific chromosome effects that impair meiosis. These can lead to

Table 1. Etiology of premature ovarian failure (POF)

Primary POF	Genetic aberrations	X-linked (monosomy, trisomy, deletions, translocations, fragile X)
		Autosomal dominant (FSH receptor gene polymorphism, inhibin B mutation, etc.)
	Enzyme deficiency	Metabolic
	Autoimmune disease	
Secondary POF	Surgical	Bilateral oophorectomy
		Hysterectomy without oophorectomy /uterine artery embolisation
	Chemotherapy or radiotherapy	
	Infections	

Correspondence to:

Svetlana VUJOVIĆ
Clinic of Endocrinology, Diabetes
and Metabolic Diseases
Clinical Center of Serbia
Dr Subotića 13, 11000 Belgrade
Serbia
vujovics@eunet.rs

Table 2. Genes implicated in premature ovarian failure

Categories	Chromosomes	Gene
Identified mutations	X	FMR1, 2, BMP15
	Autosomal genes	FOXL2, FSHR, LHR, FSH β , LH β , inhibin A, GALT, AIRE, NOGGIN, POLG
Unidentified mutations	X	AT2, c-kit, sox 3
	Autosomal genes	MIS
Candidate genes	X	DIAPH2, DFFRX, XPNPEP2, 2FX, FSHPRH1, XIST
	Autosomal genes	WT1, ATM

ovarian failure by causing decrease in the pool of primordial follicles, increased atresia of the follicles due to apoptosis or failure of follicle maturation (Table 2).

X-linked

X monosomy – Turner syndrome

Ovarian follicles degenerate at birth as a result of the lack of a diploid dosage of one or more vital genes, both alleles of which are active in oogenesis. Oogenesis proceeds normally in these individuals until diplotene oocytes begin to be incorporated into nascent follicles. There is a subsequent block of production of complete follicles manifesting as fetal follicular atresia. Loughlin et al. [6] found that in 80% of cases the paternally derived X is lost. Turner syndrome is characterized by primary amenorrhea, short stature and characteristic phenotypic features. Cytogenetic data indicate that most Turner syndrome features map to the short arms of the X (Xp) and Y (Yp) chromosomes [7].

Trisomy X

It occurs in 1:900 women and does not influence the fertility rate significantly. Jacobs et al. [8] described a woman with XXX and POF. According to Goswami et al. [9] 3.8% patients with POF had the triple X.

Mosaicism

Women having mosaicism (45X/46XX and 45X/47XXX) carry mixed germ lines and manifest phenotypic abnormalities and POF. Simpson and Rajkovic [10] found that 12% of them menstruate.

Deletions

They are more common than translocations. Deleted X chromosome necessarily leave a portion of normal unpaired X and isodicentrics probably interfere with pairing, resulting in atresia of oocytes. Ovarian function is preserved when distal deletions occur. Proximal deletions induce ovarian failure. Deletion at Xp11 results in 50% primary and 50% secondary amenorrhea, while the deletion of Xq13 induces primary amenorrhea. Merry et al. [11] found that a large deletion that removes the whole critical region for POF in Xq21 is not associated with ovarian failure.

Translocations

In the X short arm the proximal region is of the greatest importance for normal ovarian functioning. Women with deletions in Xp11.1 to Xp21 usually show either complete or premature POF. The critical region for normal ovarian function has been proposed for Xq13-26 [12, 13]. Within this region the most frequent breakpoints involve POF1 loci Xq26-qter [14] and POF2 loci Xq13.3-21.1 [15].

Distal deletions involving POF1 loci are associated with POF at ages 24-39 years, and translocations involving the POF2 locus cause POF at an earlier age of 16-21 years. Chromosome dynamics in this region is sensitive to structural changes and unpaired chromosomes provoke oocyte apoptosis.

Fragile X

Normal length of CGG repeats in 5'-UTR is <50 repeats, premutation occurs in 50-200 repeats and full mutation >200 repeats. FMR1 is expressed in the granulosa cells of the primary follicles but only in a part of the preantral-antral follicles [16]. The premutation allele of the FMR1 gene is at the FRAXA locus in Xq27.3. The FMR1 premutation is found in 5% of all POF [16]. They have 50-200 copies of the CGG repeats in the 5' untranslated region of the FMR1 gene. Fragile X sy is due to CGG expansion >55 repeats resulting in POF in female carriers and in mental retardation in males.

Autosomal dominant genes

Autosomal translocations are uncommon in women with POF. Most reports of translocations document X/autosomal balanced translocations with no common autosomal breakpoint. Follicle stimulating hormone and luteinizing hormone receptor gene polymorphism were reported.

FOXL2 (forkhead transcription factor) is associated with blepharophimosis, ptosis and epicanthus inversus syndrome. EIF2B (mutant in the eukaryotic translation), the initiation factor 2B, is a family of genes associated with CNS leukodystrophy and ovarian failure.

Enzyme deficiency (metabolic)

Deficiency of 17 hydroxylase and galactosae-1-phosphate uridyl transferase (GALT) can induce POF.

According to Waggoner et al. [17] a study of 81% affected women developed ovarian failure with primary amenorrhea or secondary amenorrhea shortly after puberty. Typical characteristics of women with 17 OH deficiency includes primary amenorrhea, high levels of FSH, LH, progesterone, deoxycorticosteron, hypertension and hyperkalemic alkalosis. Intracellular accumulation of metabolites of galactose or glycolization deficiency induce disturbance of germinal cell migration leading to deficiency of the germinal cell pool [18].

Autoimmune disease

Autoimmune mechanism is involved in the pathogenesis of up to 30% of cases of POF [19]. Evidence of oophoritis is rare (<3%) in POF in the absence of adrenal involvement [20].

Alterations of T cell subsets and T cell mediated injury is likely to play an important role in the pathogenesis of autoimmune POF. A statistically significant increase in CD8 density on T cells [21], an increase of antibodies producing B cells and a low number of effector suppressor/cytotoxic lymphocytes, reduced natural killer (NK) cell number and impaired NK cell activity have been documented. Oophoritis can be transferred by cells with a T helper phenotype. The role of cytokines has also been described in causing follicular atresia in POF.

POF can be associated with endocrine and non-endocrine diseases (Table 3).

The AIRE gene is responsible for autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis ectodermal dystrophy (APECED) leading to ovarian insufficiency. It is assigned to the chromosome 21q22.3 and more than 40 mutations are reported [22].

Positive adrenal antibodies can be found in some cases of POF. About 2-10% of POF cases are known to be associated with adrenal autoimmunity [23].

Autoimmune polyglandular syndrome (APS) can be divided into APS 1, 2 and 3 (Table 4).

SECONDARY POF

Surgical

Secondary POF is caused by some interventions (oophorectomy or chemo and radiotherapy, infections); bilateral oophorectomy or surgical menopause, hysterectomy without oophorectomy/uterine artery embolization. Uterine artery embolization has also a potential to result in POF by compromising the vascular supply to the ovary [24].

Chemotherapy and radiotherapy

Before therapy of malignancy it is necessary to take care of preserving fertility by conserving the ovarian tissue or oocytes. Ovarian radiation of 9 Gy renders humans infertile. Complete ovarian failure occurs with a dose of 20 Gy. Therefore, ovariopexy (transposition of ovaries from the radiation field) preserves ovarian function in 60-100% patients [25].

POF can be sequellae of cytotoxic chemotherapy which is gonadotoxic in drug- and dose-dependent way.

Thus, POF can be caused by the therapy for myeloid leukemia, in non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin disease and breast cancer in 50% of women. The use of gonadotrophin releasing analogue to suppress ovarian activity in order to protect it is as yet not supported by randomized controlled trials [26].

Infections

Ovaries can be exposed to viruses and toxins. Mumps oophoritis occurs in 2-8% of women with POF [27]. Other causes include TBC, malaria, varicella, shigella, CMV, herpes simplex, etc. The mechanism by which chemicals (heavy metals, solvents, pesticides, plastics, cigarette smoke etc.) affects ovarian function may involve hormonal and immune disruption, DNA adduct formation, altered cellular proliferation or inappropriate cellular death [28].

Table 3. Endocrine and non-endocrine diseases associated with premature ovarian failure

Endocrine	Hypo/hyperthyroidism, hypoparathyroidism, diabetes mellitus type II, hypophysitis, Addison's disease
Non-endocrine	Idiopathic thrombocytopenic purpura, chronic candidiasis, vitiligo, alopecia, hemolytic or pernicious anemia, systemic lupus erythematoses, rheumatoid arthritis, cirrhosis, Sjogren's sy, primary biliary cirrhosis, chronic hepatitis etc.

Table 4. Type, inheritance, involvement and age of appearance of autoimmune polyglandular syndromes

Type	Inheritance	Autoimmune involvement	Age
I	Autosomal recessive mutation in AIRE gene	Candidiasis + Addison's disease + hypoparathyroidism	3–5 years
II	Polygenic dominant HLADR3	Addison's disease + Autoimmune thyroiditis (Schmidt's sy) and/or diabetes mellitus type I (Carpenter's sy)	3rd or 4th decade
III	Apart from the absence of adrenal failure, no clinical differences compared to type II	Hypothyroidism and other immune syndromes with EXCLUSION of Addison's disease	Adults

PRESENTATION AND ASSESSMENT

Young women who experience loss of menstrual regularity for three or more consecutive months should have appropriate evaluation of POF at their first visit [29]. Most of women do not have any symptoms. However, in untreated POF, typical symptoms of estrogen deprivation may be present. They include nervousness, irritability, hot flushes, restlessness, insomnia, depression, loss of libido, loss of concentration, etc. Physical examination may reveal thinness of the skin or weight gain, painful bones, stiffness, etc. After history taking and physical examination, blood samples have to be taken for the biochemical analysis [30]. Hormone analysis (FSH, LH, prolactin, estradiol, progesterone, testosterone, free thyroxine, TSH) is necessary, as is autoimmune screening for polyendocrinopathy. FSH of over 40 IU/L and estradiol below 50 pmol/L in women aged below 40 years confirm the diagnosis. Adrenocorticotropic hormone stimulation test is optional if Addison's disease is suspected. Chromosome analysis is advised in women with POF younger than 30 years. There is no role for a routine ovarian biopsy. Pelvic and breast ultrasounds are advisable. Co-existing diseases must be detected. Dual X-ray absorptiometry (DXA) is optional.

MANAGEMENT

Patients must be provided with adequate information (education, understanding and counseling). Management includes hormone replacement therapy for the prevention of long term complications and therapy for fertility [31].

HORMONE REPLACEMENT THERAPY

Sequential estrogen progestogen replacement therapy is the mainstay of treatment for women with POF. Proposed combination of estrogen-progestogens are Ethinylestradiol 0.03 mg and Drospirenone 3 mg or estradiol valerate 2 mg and norgestrel 0.5 mg or estradiol valerate 2 mg and norethisterone acetate 1 mg. It is recommended until the average age of natural menopause. The dose of estrogen therapy should be higher than the average dose for the menopausal therapy. There is no evidence to show that ERT increases the risk of breast cancer in women with POF. Hence, women with POF do not need to start mammography screening early. Additional treatment with testosterone is advised in adnexectomized women and

those with a low libido [32]. It is necessary to exclude the contraindications of hormone therapy; gynecological carcinomas and carcinoma of the breast, liver and kidney failure, pregnancy, thromboembolism, porphyria and meningioma.

FERTILITY

Women with POF have a 5-15% chance of conceiving spontaneously. The first line therapy is a trial with estradiol replacement with close monitoring of ovulation. Exogenous estrogens could act by sensitizing the granulosa cells to the effect of FSH leading to ovulation. Estrogen-progestogens may act similarly by down-regulation of the LH and FSH receptors. They can be advised until the age of 55 years [33]. Therapy with gonadotrophin releasing hormone is not successful. Only IVF and embryo transfer using donor oocytes have demonstrated high success rates and is considered to be the fertility treatment of choice. In cases where ovarian failure is foreseeable, as in women undergoing carcinoma treatment, embryo freezing or freezing the mature eggs prior to treatment currently offers the highest likelihood of future pregnancy. Cryopreservation is still largely experimental and would be the option or prepubertal girls.

CONSEQUENCES OF ESTROGEN DEFICIENCY

Women with untreated POF are at increased risk of developing cardiovascular diseases [34], metabolic syndrome [35] osteoporosis, dementia, cognitive decline, parkinsonism. Untreated POF can induce specific increase in mortality rate due to the complications of the prolonged hypogonadotropic status.

CONCLUSION

It is of primary importance to diagnose premature ovarian failure on time. The diagnosis is made by clinical signs and symptoms as well as by typical hormonal characteristics. It is necessary to investigate etiology, perform physical examination and treat women with sequential estrogen progestagen therapy. Duration of therapy is individual, but usually lasts until the normal menopausal time. Such treatment avoids long term complications and improves the quality of life.

REFERENCES

1. Coulam CB, Adamson CE, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1986; 67:604-6.
2. Conway GS. Clinical manifestations of genetic defects affecting gonadotrophins and their receptors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996; 45(6):657-63.
3. Van Kesteren YM, Hundscheid RD, Smits AP, Cremers FP, van Zonneveld P, Braat DD. Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? *Hum Reprod.* 1999; 14:2455-9.
4. Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure. *Menopause International.* 2009; 15:72-5.
5. Schlessinger D, Herrera L, Mumm S, Percesepe A, Pellegrini M, Pilia G. Genes and translocations involved in premature ovarian failure. *Am J Med Genet.* 2002; 111(3):328-33.

6. Loughlin SA, Redha A, McIver J, Boyd E, Carothers A, Connor JM. Analysis of the origin of Turner syndrome using polymorphic DNA probes. *J Med Genet.* 1991; 28:156-8.
7. Ogata T, Matsuo N. Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. *Hum Genet.* 1995; 95:607-29.
8. Jacobs P, Baikie AG, Brown WM, MacGregor TN, Maclean N, Harnden DG. Evidence for the existence of the human super female. *Lancet.* 1959; 274:423-5.
9. Goswami R, Goswami D, Kabra M, Gupta N, Dubey S, Dadhwal V. Prevalence of the triple X syndrome in phenotypically normal women with premature ovarian failure and its association with autoimmune thyroid disorders. *Fertil Steril.* 2003; 80:1052-4.
10. Simpson JL, Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet.* 1999; 89:186-200.
11. Merry DE, Lesko JG, Sosnoski DM, Lewis RA, Lubinsky M, Trask B, et al. Choroideremia and deafness with stapes fixation: a contiguous gene deletion syndrome in Xq21. *Am J Hum Genet.* 1989; 45:530-40.
12. Sarto GE, Therman E, Pataw K. X inactivation in man: a woman with t (Xq-12q+) *Am J Hum Genet.* 1973; 25:262-70.
13. Therman E, Laxova R, Susman B. The critical region on the human Xq. *Hum Genet.* 1990; 85:455-61.
14. Tharapel AT, Anderson KP, Simpson JL, Martens PR, Wilroy RS, Schwartz CE. Deletion (X) (q26.1-128) in proband and her mother: molecular characterization and phenotypic karyotypic deductions. *Am J Hum Genet.* 1993; 52:463-71.
15. Powell CM, Taggart RT, Drumheller TC, Wangsa D, Quian C, Nelson LM, et al. Molecular and cytogenetic studies of an X: autosome translocations in patients with premature ovarian failure and review of the literature. *Am J Med Genet.* 1994; 52:19-26.
16. Marozzi A, Testa G, Cinelli E, Menevri R, Dal Pra. Association between idiopathic premature ovarian failure and fragile X mutation. *Hum Reprod.* 2000; 15(1):197-202.
17. Waggoner DD, Buist NR, Donnell GN. Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases. *J Inher Metab Dis.* 1990; 13:802-18.
18. Forges T, Monnier-Barbarino P. Premature ovarian failure in galactosaemia: pathophysiology and clinical management. *Pathol Biol.* 2003; 51:47-56.
19. Conway GS. Premature ovarian failure. *Br Med Bull.* 2000; 56:643-9.
20. Hoek A, Schomaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev.* 1997; 18(1):107-34.
21. Yan G, Schoenfeld D, Penney C, Hurxthal K, Taylor AE, Faustamn D. Identification of premature ovarian failure patients with underlying autoimmunity. *J Womens Health Gend Based Med.* 2000; 9:275-87.
22. Wang CY, Davoodi-Semiromi A, Huang W, Connor E, Shi JD, She JX. Characterization of mutations in patients with autoimmune polyglandular syndrome type I (APS1). *Hum Genet.* 1998; 103:681-5.
23. Bakalov VK, Vanderhoof UH, Bondy CA, Nelson LM. Adrenal antibodies detect asymptomatic auto-immune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure. *Hum Reprod.* 2002; 17(8):2096-100.
24. Amato P, Roberts AC. Transient ovarian failure: a complication of uterine artery embolization. *Fertil Steril.* 2001; 75:438-9.
25. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Horm Res.* 2007; 68:196-202.
26. Oktay K, Sönmezer M, Oktem O, Fox K, Emons G, Bang H. Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury. *Oncologist.* 2006; 12(9):1055-66.
27. Rees M. Various management strategies for problems encountered during menopause. *Menopause Int.* 2008; 14(3):93.
28. Rees M. Management of the Menopause. 5th ed. London: RSM Press; 2009.
29. Vujovic S, Brincat M, Erel T, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, et al. EMAS position statement: Management women with premature ovarian failure. *Maturitas.* 2010; 67:91-3.
30. Vujovic S, Stojanovic M, Penezic Z, Ivovic M, Ivanisevic M, Barac B, et al. Endocrine and metabolic characteristics of women with premature ovarian failure. *CIC international, Roma.* 2005; 757-60.
31. Vujovic S, Ivovic M, Tancic-Gajic M, Marina LJ, Barac M, Arizanovic Z, et al. Prezgodnja odpoved jajcnikov. *Med Razgl.* 2012; 51:S3:69-76.
32. Kingsberg S. Testosterone treatment for hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *J Sex Med.* 2007; 3:227-34.
33. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care. Clinical Effectiveness Unit. Contraception for women aged over 40 years. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2005; 31: 51-64.
34. Schenck-Gustaffson K, Brincat M, Erel T, Gambacciani M, Lamberdounaki I, Tremorlieres F, et al. EMAS position statement: managing the menopause in the context of coronary heart disease. *Maturitas.* 2011; 68:94-7.
35. Beljic T, Zivkovic T, Vuksanovic M, Andjelic-Jelic M, Stojanovic J, Buric B, et al. Obesity and metabolic syndrome during the menopausal transition. *Climacteric.* 2011; 14:643-648.

Превремена инсуфицијенција јајника

Светлана Вујовић^{1,2}, Миомира Ивовић², Милина Танчић-Гајић², Љиљана Марина², Марија Бараћ², Зорана Аризановић², Ана Ненезић², Маја Иванишевић³, Јелена Мицић³, Силвија Сајић^{1,4}, Драган Мицић^{1,2}

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

²Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Клиника за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁴Универзитетска дејча клиника, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Превремена инсуфицијенција јајника (ПИЈ) је хипергона-дотропна хипоестрогена аменореја код жена млађих од 40 година. Идиопатска је код 74–90% пацијенткиња. Познати узроци деле ПИЈ на примарну и секундарну. Код примарне ПИЈ генске абериције могу укључити X-хромозом (монозомија, тризомија, транслокација, делеција) или аутозоми. Генетски механизам укључује смањено дозирање гена и неспецифичне хромозомске ефекте који оштећују мејозу, чиме доводе до смањења броја примордијалних фоликула и повећања атрезије због апоптозе или инсуфицијенције матурације фоликула. Аутоимунски узроци настају због алтерације Т-ћелија и њиховог оштећења, повећања аутоантитела која стварају Б-ћелије и малог броја ефектор-цитотоксичних лимфоцита, што смањује број ћелија природних убица. Секундарна ПИЈ настаје због обостране аднексектомије, хемитерапије, радиотерапије и инфекција. Симптоми и знаци ПИЈ су: иритабилност, нервоза, губитак либида, депресија, смањење концентрације, сувоћа коже и слузокожа (посеб-

но вагинална), повећање телесне тежине, главобоље, честе инфекције. Дијагноза се поставља на основу нивоа *FSH* већег од 40 IU/l и нивоа естрадиола мањег од 50 pmol/l код жена млађих од 40 година. Потребно је да се ураде биохемијске и хормонске анализе (*LH*, пролактин, слободни тестостерон, слободни тироксин, *TSH*, кортизол, *ACTH*). Одређивање кариотипа се врши женама које пре 30. године оболе од ПИЈ. Саветује се ултразвук мале карлице и дојки. Лечење естро-прогестагенима се започиње одмах по постављању дијагнозе уколико нема контраиндикација. Тестостерон се додаје женама код којих је урађена обострана аднексектомија или имају низак либидо. Ради изазивања овулације дају се естро-прогестагени, а уколико оно буде неуспешно, трудноћа се постиже донацијом јајне ћелије. Одговарајућа естропрогестагена терапија побољшава квалитет живота ових жена и спречава појаву касних компликација, као што су кардиоваскуларна обољења, психичке сметње, остеопороза итд.

Кључне речи: превремена инсуфицијенција јајника; етиологија; лечење

Примљен • Received: 13/04/2011

Ревизија • Revision: 19/12/2011

Прихваћен • Accepted: 30/09/2012

Risk Factors for Acute Respiratory Distress Syndrome in H1N1

Beuy Joob¹, Viroj Wiwanitkit²

¹Sanitation 1 Medical Academic Center, Bangkok, Thailand;

²Visiting professor, Hainan Medical University, China; visiting professor, Faculty of Medicine, University of Niš, Serbia; adjunct professor, Joseph Ayobabalola University, Nigeria

Sir,

The recent report on “risk factors for acute respiratory distress syndrome (ARDS) development in patients with type A influenza (H1N1)” is an interesting report [1]. It was concluded that “diabetes, late initiation of antiviral therapy and some laboratory tests are risk factors for ARDS development [1].” Indeed, the ARDS is a serious fatal complication of H1N1 infection and high rate of this complication is reported in many developing countries with poor medical resource [2, 3]. To find the risk factor can be useful, however, there are many considerations. The use of retrospective analysis might have the problem of data record and this can affect the final result (for example, one might not know whether he or she has diabetes mellitus or not if there is no previous blood test). Focusing on laboratory investigation, it can be informative. Some new laboratory investigations such as procalcitonin might be useful in managing H1N1 infected patients [4]. Finally, it should be noted that the rapid clinical change in H1N1 infected patients can be expected, hence, closed follow-up is required for all cases with or without risk factors.

REFERENCES

1. Djordjević Z, Lazić Z, Gajović O, Čanović P, Todorović Z, Mijailović Ž, et al. Risk factors for acute respiratory distress syndrome development in patients with type A influenza (H1N1). *Srp Arh Celok Lek.* 2012; 140(7-8):441-7.
2. Kumar TC, Shivakumar NS, Deepak TS, Krishnappa R, Goutam MS, Ganigar V. H1N1-infected patients in ICU and their clinical outcome. *N Am J Med Sci.* 2012; 4(9):394-8.
3. Ramakrishna K, Sampath S, Chacko J, Chacko B, Narahari DL, Veerendra HH, et al. Clinical profile and predictors of mortality of severe pandemic (H1N1) 2009 virus infection needing intensive care: a multi-centre prospective study from South India. *J Glob Infect Dis.* 2012; 4(3): 145-52.
4. Javadi AA, Ataei B, Khorvash F, Babak A, Rostami M, Mostafavizadeh K, et al. Clinical features of novel 2009 influenza A (H1N1) infection in Isfahan, Iran. *J Res Med Sci.* 2011; 16(12):1550-4.

Correspondence to:

Beuy JOOB
Sanitation 1 Medical Academic
Center, Bangkok Thailand
beuyjoob@hotmail.com

Authors' Reply

Radojica Stolić¹, Zorana Djordjević²

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

²Department of Infectious Diseases, Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia

Sir,

We appreciate the letter by Joob and Wiwanitkit regarding our article "Risk factors for acute respiratory distress syndrome development in patients with type A influenza A (H1N1)" [1].

There is no dilemma when it comes to the definition of diabetes mellitus in our patients, because the data supporting the existence of diabetes mellitus as the proved risk factor for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with H1N1 influenza was obtained by the survey respondents.

ARDS is not only a hallmark of health system with poor medical resources, because your suggestion that: "Indeed, the ARDS is a serious fatal complication of H1N1 infection and high rate of this complication is reported in many developing countries with poor medical resource" should be extended to more developed health systems.

Namely, based on the authors' experience on 13 patients at the University of Michigan, seven in Canada, 168 patients at Leicester UK, 194 in Australia and New Zealand, one case report from Hong Kong and two from Singapore this complication in the patients with type A influenza (H1N1) has been described. The review further compares the results of four centers that managed patients with influenza like illnesses, the majority of whom were later confirmed to have H1N1 who subsequently developed serious respiratory complications especially ARDS. In addition, during the 2009 Australia and New Zealand outbreak, the majority of H1N1 influenza cases received extracorporeal membrane oxygenation support. At the time of the most recent report 32% of the cohort patients remained alive in the hospital, 47% had survived to be discharged from hospital and 21% died [2, 3].

All of this information should facilitate health care planning and clinical management for these complex patients during the ongoing pandemic.

Thus, clinicians should be aware that severe illness and fatal outcomes can also occur in patients and without known risk factors for complications.

REFERENCES

1. Djordjević Z, Lazić Z, Gajović O, Čanović P, Todorović Z, Mijailović Ž, Bukumirić Z, Stolić R. Risk factors for acute respiratory distress syndrome development in patients with type A influenza (H1N1). *Srp Arh Celok Lek.* 2012 Jul-Aug;140(7-8):441-7. doi:10.2298/SARH1208441D
2. Maggie Fox, Health and Science Editor. New flu can kill fast, researchers agree. *Reuters*, Washington, Oct

- 16, 2009. Available from: <http://www.reuters.com/article/2009/10/16/us-flu-idUSTRE59F54620091016>.
3. Pauline K. Park, James M. Blum, Lena M. Napolitano, Gail Annich, Jonathan W. Haft, Robert H. Bartlett, University of Michigan Health System. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with ARDS. *American Thoracic Society*. Available from: <http://www.thoracic.org/clinical/critical-care/refractory-ards/pages/ecmo.php>.

Correspondence to:

Radojica STOLIĆ
Faculty of Medicine
University of Priština
Kosovska Mitrovica
Serbia
radsto@ptt.rs

Списак рецензената за 2012. годину

Захваљујем рецензентима, члановима Уређивачког одбора и сарадницима на прилежном раду, драгоценом ангажовању и сарадњи у остварењу нових стандарда прилога објављених у „Српском архиву за целокупно лекарство“. Квалитет рецензија је значајно побољшан, као и сагледавање потенцијалних плагијата, дуплих и „салама“ публикација. Верујем да ће даље ангажовање допринети бржој обради радова и оправдати поверење аутора уз жељу да нам наступајућа 2013. година донесе још више успеха.

- | | |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| 1. Аврамов Светолик | 46. Вучковић Чедо |
| 2. Андрић Светлана | 47. Вучовић Драган |
| 3. Антуновић Васо | 48. Гајић Иванка |
| 4. Апостоловић Милан | 49. Гига Војислав |
| 5. Арсовић Ненад | 50. Гојковић-Букарица Љиљана |
| 6. Атанасковић Марина | 51. Голубовић Зоран |
| 7. Бабић Момчило | 52. Голубовић Слободан |
| 8. Бабић Никола | 53. Грга Ђурица |
| 9. Бабић Раде | 54. Грето Едита |
| 10. Бајчетић Милица | 55. Грозданов Јасмина |
| 11. Баклаја Радмила | 56. Грујић Вера |
| 12. Балинт Бела | 57. Грујичић Даница |
| 13. Балтић Владимир | 58. Гућ-Шћекић Марија |
| 14. Башчаревић Виолета | 59. Давидовић Лазар |
| 15. Башчаревић Зоран | 60. Деклева Милица |
| 16. Белеслин Бранко | 61. Делић Драган |
| 17. Бељић-Живковић Теодора | 62. Деспотовић Небојша |
| 18. Билановић Драгољуб | 63. Димитријевић Божидар |
| 19. Бјеловић Милош | 64. Димитријевић Јован |
| 20. Богдановић Гордана | 65. Динић Марина |
| 21. Богдановић Радован | 66. Добросављевић Данијела |
| 22. Божиновић-Прекајски Нивеска | 67. Драговић-Лукић Гордана |
| 23. Божић Милена | 68. Дуловић Олга |
| 24. Брдар Радивој | 69. Дуњић Душан |
| 25. Бреберина Милан | 70. Ђорђевић Момчило |
| 26. Брканић Татјана | 71. Ђукановић Љубица |
| 27. Брковић Божидар | 72. Ђукић Александар |
| 28. Брмболић Бранко | 73. Ђукић Петар |
| 29. Бугарски Ранко | 74. Ђукић Слободанка |
| 30. Булајић Милутин | 75. Ђурица Снежана |
| 31. Бумбаширевић Владимир | 76. Ђурић Бранко |
| 32. Бумбаширевић Марко | 77. Ђурић Милена |
| 33. Васиљевић Зорана | 78. Живић Саша |
| 34. Васиљевић Јован | 79. Жижић-Борјановић Славица |
| 35. Веселиновић Драган | 80. Здравковић Драган |
| 36. Вигњевић-Јојић Његица | 81. Зелић Обрад |
| 37. Видаковић Снежана | 82. Ивановић Бранислава |
| 38. Влајинац Христина | 83. Ивановић Владимир |
| 39. Вујисић-Тешић Босиљка | 84. Ивановић Мирјана |
| 40. Вукашиновић Зоран | 85. Игић Александар |
| 41. Вукосављевић Мирослав | 86. Илић Тихомир |
| 42. Вулетић Биљана | 87. Илле Татјана |
| 43. Вучетић Чедомир | 88. Ишпановић-Радојковић Вероника |
| 44. Вучинић Предраг | 89. Јанић Драгана |
| 45. Вучићевић Славко | 90. Јанковић-Величковић Љубинка |

91. Јанковић Љиљана
92. Јанковић Саша
93. Јанковић Славенка
94. Јаношевић Љиљана
95. Јаношевић Мирјана
96. Јањић Оливера
97. Јашовић-Гашић Мирослава
98. Јевтовић Ђорђе
99. Јешић-Вукићевић Рада
100. Јовановић Драгана
101. Јовановић Ида
102. Јовановић Милош
103. Јовановић Предраг
104. Јовановић Томислав
105. Јовић Небојша
106. Јуришић Александар
107. Калимановска-Оштрић Димитра
108. Катанић Драган
109. Карадаглић Ђорђе
110. Кесић Весна
111. Кесић Љиљана
112. Ковачевић Слободан
113. Кон Предраг
114. Контић-Вучинић Оливера
115. Контић Ђорђе
116. Коцијанчић Радојка
117. Коцић Бранислава
118. Костић Марија
119. Кошутућ Јован
120. Кривокапић Зоран
121. Лазић Дијана
122. Лакић Анета
123. Лалић Небојша
124. Латковић Зоран
125. Лепосавић Гордана
126. Лечић-Тошевски Душица
127. Лешић Александар
128. Луковић Љиљана
129. Маглајлић Свјетлана
130. Максимовић Живан
131. Максимовић Јован
132. Маликовић Александар
133. Манојловић Радован
134. Маринеску Силвију
(*Marinescu Silviu*)
135. Марковић Атанасије
136. Марковић-Денић Љиљана
137. Марковић Дубравка
138. Мармут Зоран
139. Мартинов-Цвејин Мирјана
140. Мартић Миљенко
141. Матановић Драгана
142. Медић-Стојаноска Милица
143. Миковић Жељко
144. Миков Момир
145. Миланков Мирослав
146. Милашин Јелена
147. Миленковић Бранислава
148. Миленковић Саша
149. Миленковић Светислав
150. Милетић Ивана
151. Миловановић Срђан
152. Миловић Новак
153. Милосављевић-Ристић Смиљана
154. Милошевић Павле
155. Милутиновић Драго
156. Милутиновић Зоран
157. Миљић Предраг
158. Миљевић Чедо
159. Мирковић Дарко
160. Митић-Миликић Марија
161. Митковић Милорад
162. Михаиловић-Станојевић Невена
163. Михајловић Богољуб
164. Мицић Драган
165. Мичетић-Турк Душанка
166. Младеновић Властимир
167. Муњиза Марко
168. Мухвић-Димановски Весна
169. Нагорни Александар
170. Недок Александар
171. Несторовић Бранислав
172. Нешковић-Константиновић Зора
173. Николић Валентина
174. Николић Љубиша
175. Николић Милош
176. Николић Предраг
177. Новаковић Ивана
178. Опавски Наташа
179. Павловић Милорад
180. Павловић Синиша
181. Пашић Срђан
182. Пејчић Љиљана
183. Пекмезовић Татјана
184. Петровић Љубомир
185. Петронић-Марковић Ивана
186. Пецо-Антић Амира
187. Пешић Срђан
188. Пилиповић Нада
189. Пирец Весна
190. Поповић Бранка
191. Поповић-Бркић Вера
192. Поповић-Деушић Смиљка
193. Потпара Татјана
194. Простран Милица
195. Пудар Георгина
196. Радак Ђорђе
197. Раденковић Мирослав
198. Радловић Недељко
199. Радмановић Слободан
200. Радовановић Зоран
201. Радовановић Небојша
202. Радовић Милан
203. Радуловић Синиша
204. Раичевић Ранко
205. Ракић Миодраг
206. Рашевић Мирјана
207. Рашковић Санвила

- | | |
|-------------------------------|---------------------------------|
| 208. Ребић Предраг | 237. Тарабар Дино |
| 209. Рончевић Радмило | 238. Терзић-Шупић Зорица |
| 210. Савић Бранислава | 239. Тешић Драган |
| 211. Сагић Драган | 240. Тимотијевић Ивана |
| 212. Сајић Силвија | 241. Тодоровић Љубомир |
| 213. Сбутега Бранко | 242. Томашевић Зорица |
| 214. Светел Марина | 243. Томић-Спирић Весна |
| 215. Селимовић Биљана | 244. Угрешић Ненад |
| 216. Сечен Невена | 245. Филиповић Будимир |
| 217. Симић-Огризовић Сања | 246. Филиповић Слађана |
| 218. Симић Снежана | 247. Хентова-Сенћанић Параскева |
| 219. Синђелић Радомир | 248. Царевић Момир |
| 220. Славковић Немања | 249. Цветковић Драгомир |
| 221. Сопта Јелена | 250. Цветковић Милош |
| 222. Спасовски Душко | 251. Цвијановић Радован |
| 223. Стаменковић Драгослав | 252. Чикарић Слободан |
| 224. Стаменковић-Радак Марина | 253. Чобељић Горан |
| 225. Стојанов Весна | 254. Чолић Миодраг |
| 226. Станковић Александра | 255. Чоловић Милица |
| 227. Станковић Предраг | 256. Чоловић Радоје |
| 228. Стевановић Дејан | 257. Џодић Радан |
| 229. Стефановић Бранислав | 258. Шашић Мирјана |
| 230. Стефановић Душан | 259. Шегуљев Зорица |
| 231. Стефановић Иван | |
| 232. Стојановић Јован | |
| 233. Стојановић Роксанда | |
| 234. Стојковић Синиша | |
| 235. Стокић Едита | |
| 236. Сувајџић Нада | |

Проф. др Павле Миленковић,
главни и одговорни уредник
„Српског архива за целокупно лекарство“

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 с Хелсиншким декларацијом, одобрење локалног етичког одбора да се истраживање може извести и да је оно у складу с правним стандардима. Експериментална истраживања на хуманом материјалу и испитивања вршена на животињама треба да садрже изјаву етичког одбора институције и треба да су у сагласности с локалним правним стандардима.

Изјава о сукобу интереса. Уз рукопис се прилаже изјава свих аутора којом се изјашњавају о сваком могућем интересу или 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. Избежавати коришћење скраћеница у кратком садржају, али ако су неопходне, сваку скраћеницу поново објаснити при првом навођењу у тексту.

Децимални бројеви. У тексту рада на српском децималне бројеве писати са зарезом, а у тексту на енглеском, у табелама, на графиконима и другим прилозима, будући да се и у њима наводи и превод на енглеском језику, децималне бројеве писати са тачком (нпр. у тексту ће бити 12,5±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 полећини 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. Избежавати 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. Иностранци аутори нису дужни да буду чланови СЛД, нити претплатници на часопис. Додатне информације о чланарини и претплати могу се добити на телефоне 011/3245-149 и 011/3346-963, односно на интернет-страници *Српског архива* (www.srp-arh.rs).

Слање рукописа. Рукопис рада и сви прилози уз рад могу се доставити препорученом поштом, имејлом (srp-arh@bvc.com.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-arh@bvc.com.net

Интернет-адреса: www.srp-arh.rs

General instructions. The text of the manuscript should be typed in *Word* format, Roman alphabet (*Serbian Latin*), with double spacing, using exclusively the *Times New Roman* font, and font size 12 pt. The text should be prepared with margins set to 25 mm and onto A4 paper size, aligned left and the initial lines of all paragraphs indented 10 mm, without hyphenation. Tabs and successive blank spaces are not to be used for text alignment; instead, ruler alignment control tool and toolbars are suggested. Only one space follows after any punctuation mark. If special signs (symbols) are used in the text, use the *Symbol* font. References cited in the text are numbered with Arabic numerals in the parenthesis (for example: [1, 2]), in order of appearance in the text. Pages are numbered consecutively within the bottom margin, beginning from the title page.

Write short and clear sentences. The terms taken from foreign literature should be translated into comprehensible English. All foreign words or syntagms that have a corresponding term in English should be replaced by that term. Generic names should be exclusively used for the names of drugs. Devices (apparatuses, instruments) are termed by trade names, while their name and place of production should be indicated in the brackets. If a letter-number combination is used, the number should be precisely designated in superscript or subscript (i.e., ^{99}Tc , IL-6, O_2 , B_{12} , CD8).

If the paper is a part of the master's or doctoral thesis, or a research project, that should be designated in a separate note at the end of the text. Also, if the article was previously presented at any scientific meeting, write the name, venue and time of the meeting.

The manuscript should be printed on one side of the white A4 sheet of paper, and submitted in three (3) copies.

Clinical trials. Clinical trial is defined as any research related to human subjects involving one or more health related interventions in order to evaluate the effects on health outcomes. The trial registration number should be included as the last line of the abstract.

Ethical approval. Manuscripts with human medical research, or patients case histories should contain a statement that the subjects written consent was obtained, according to the Declaration of Helsinki, the study has been approved by local ethics committee and conforms to the legal standards. Experimental studies with human material and animal studies should contain statement of the institutional ethics committee and meet local legal standards.

Conflict of interest statement. A disclosure statement from all authors declaring any potential interest or stating that the authors have no conflict of interest. For additional information on different types conflict of interest, see World Association of Medical Editors (WAME, www.wame.org) policy statement on conflict of interest.

Authorship. All individuals listed as authors should be qualified for authorship. Every author should have participated sufficiently in writing the article in order to take responsibility for the whole article and results presented in the text. Authorship is based only on: crucial contribution to the article conception, obtaining of results or analysis and interpretation of results; design of manuscript or its critical review of significant intellectual value; final revision of the manuscript being prepared for publication (http://www.icmje.org/ethical_1author.html).

The authors shall enclose the description of contribution to the manuscript of any co-author individually. Funding, collection of data or general supervision of the research group alone cannot justify authorship. All other individuals having contributed to the preparation of the article shall be mentioned in the *Acknowledgment* section, with description of their activities, and their written consent.

Title page. The separate, cover sheet, of the manuscript should include the following: title of the article without any abbreviations; each author's full names and family names (no titles), indexed by numbers; name and institutional address of the author(s), in order corresponding to the indexed numbers of the authors; name and family name, corresponding address, phone and fax number, and e-mail address of one of the authors should be typed at the bottom of the page.

Summary. Along with the original article, communication, review article, case report, article on history of medicine, article for "Language of medicine" and article for practitioners, the abstract not exceeding 100-250 words should be typed on a separate sheet of paper. In the original article, the summary shall have the following structure: Introduction, Objective, Methods,

Results and Conclusion. Each segment shall be typed in a separate paragraph using boldface. The most significant results (numerical values), statistical analysis and level of significance are to be included. In case reports, the summary shall consist of the following: Introduction, Case outline and Conclusion. Each segment shall be typed in a separate paragraph using boldface. In other types of articles, the summary has no special outline.

Keywords. The keywords need not repeat words in the title and should be relevant or descriptive. Keywords shall be typed below the abstract (3 to 6 words). *Medical Subject Headings – MeSH* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>) are to be used for selection of the keywords.

Structure of the article. All section headings should be in capital letters using boldface. Original articles shall have the following section headings: Introduction, Objective, Methods, Results, Discussion, Conclusion and References. The review article includes: Introduction, corresponding section headings, Conclusion, and References. The author of a review article should cite at least five auto-citations (references of which he was the author or co-author of the paper) of papers published in peer-reviewed journals. Co-authors, if any, should cite at least one auto-citation of papers also published in peer-reviewed journals. The case report should consist of: Introduction, Case outline, Discussion and References. No names of patients, initials or numbers of medical records, particularly in illustrations, should be mentioned. Case Reports should not have more than seven authors.

Abbreviations. To be used only if appropriate, for very long names of chemical compounds, or as well-known abbreviations (standard abbreviations such as DNA, AIDS, HIV, ATP etc.). Full meaning of each abbreviation should be indicated when it is first mentioned in the text unless it is a standard unit of measure. No abbreviations are allowed in the title. Abbreviations in the abstract should be avoided, but if they have to be used, each of them should be explained when first mentioned in the text.

Units of measure. Length, height, weight and volume should be expressed in metric units (metre – *m*, kilogram – *kg*, litre – *l*) or subunits. Temperature should be in Celsius degrees ($^{\circ}\text{C}$), quantity of substance in moles (*mol*), and blood pressure in millimetres of mercury column (*mm Hg*). All results of haematological, clinical and biochemical measurements should be expressed in the metric system according to the International System of Units (SI units).

Length of the manuscript. The entire text of the manuscript – title page, summary, the whole text, list of references, all enclosures including captions and legends (tables, photos, graphs, schemes, sketches) – must have maximum 5,000 words for original articles, communications, review articles and articles on history of medicine, and 3,000 words for case reports, articles for practitioners, educational articles and articles for "Language of medicine"; for any other section maximum is 1,500 words.

To check the required number of words in your manuscript, you may use the menu *Tools–Word Count*, or *File–Properties–Statistics*.

Tables. Each table, with its legend, should be self-explanatory. The title should be typed above the table and any explanatory information under the table. Tables should be numbered in Arabic numerals in order of citation in the text. Use *Word* format, the menu *Table–Insert–Table*, inserting the adequate number of rows and columns. By the right click of the mouse, use the options *Merge Cells* and *Split Cells*. Use *Times New Roman*, font size 12 pt, with single spacing and no indent to draw the tables. Abbreviations used in tables should be explained in the legend below the respective table. Each table should be printed on a separate sheet of paper and submitted in one copy for each copy of the manuscript (i.e., three copies of tables for each manuscript submitted).

Photographs. Photographs are numbered in Arabic numerals in order of citation in the text. Each photograph is submitted in three copies or three sets in separate envelopes. Only original photographs (black and white or colour), on smooth (shiny, and not matt) paper are acceptable, in $9\times 13\text{ cm}$ or $10\times 15\text{ cm}$ in size, if possible. Each photograph should be labelled on the back. The label should contain the ordinal number of the photo and an arrow designating the top of the photograph. Take care not to damage the photographs in any way. Photographs taken by digital camera should be written on CD and printed on paper, as well, and submitted as such, taking care of the quality (sharpness) and size of digital recording. Resolution of

300 *dpi*, photograph format of 10×15 *cm* and format of the picture *.JPG* or *.TIF* are advisable. If authors are not able to provide original photographs, then the photos should be scanned as *Grayscale* with resolution of 300 *dpi*, in original size and written on CD.

Photographs may be printed and published in colour, but the expenses shall be covered by the author.

Graphs. Graphs should be plotted in *Excel* in order to see the respective values distributed in the cells. The same graphs should be linked to *Word* document, numbered in Arabic numerals by order of citation in the text. Abbreviations used in graphs should be explained in the legend below the respective graph. Each graph should be printed on a separate sheet of paper and submitted in one copy for each copy of the manuscript (i.e., three copies of tables for each manuscript submitted).

Schemes (sketches). Schemes should be drawn in *Corel Draw* or *Adobe Illustrator* (programmes for drawing vectors, curves, etc.). The text in the schemes is to be typed in *Times New Roman*, font size 10 *pt*. Each scheme should be printed on a separate sheet of paper and submitted in one copy for each copy of the manuscript (i.e., three copies of schemes for each manuscript submitted). The abbreviations used in the scheme should be explained in the legend below it.

Acknowledgment. List all those individuals having contributed to preparation of the article but having not met the criteria of authorship, such as individuals providing technical assistance, assistance in writing the paper or running the department securing general support. Financial and all other support in the form of sponsorship, grants, donations of equipment and medications, etc., should be mentioned, too.

References. The reference list is the responsibility of the authors. Cited articles should be readily accessible to the journals readership. References should be numbered in Arabic numerals in order of citation in the text. The overall number of references should not exceed 30, except in literature reviews, where maximum 50 is acceptable. The number of citations of original articles must be at least 50% of the total number of references, and the number of citations of books, chapters and literature reviews less than 20%. The majority of the cited articles should not be older than five years. Abstracts should be avoided as references, and those older than two years should not be included in citations. The references of articles accepted for publication should be designated as "*in press*" with the enclosed proof of approval for publication.

The references are cited according to the Vancouver style (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*), rules and formats established by the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org>), used by the U.S. National Library of Medicine and scientific publications data bases. Examples of citing publications (journal

articles, books and other monographs, electronic, unpublished and other published material) could be found on the web site http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. In citation of references the defined standards should be strictly followed because it is the essential factor of indexing for classification of scientific journals. Proper citation of references would render *Serbian Archives of Medicine* a journal of higher quality and rating in the list of world scientific journals.

Cover letter. The cover letter should be enclosed with the manuscript, which is signed by all authors and includes the following: statement that the paper has never been published and concurrently submitted for publication to any other journal; and statement that the manuscript has been read and approved by all authors who have met the criteria of authorship. In addition, the authors shall submit the following copies of all permits for: reproduction of formerly published material, use of illustrations and publication of information on known people or disclosure of the names of people having contributed to the work.

Membership fee and subscription rates. Foreign authors are under no obligation to be members of the Serbian Medical Society or to be subscribed to the *Serbian Archives of Medicine* in order to have their article published in the journal. However, if it is their wish to do so, all the relevant information may be obtained at the email address of the Editorial Board: srparhiv@bvcom.net.

Submission of papers. Papers and all enclosures may be sent by registered mail (in three printed copies and on CD, with the version identical to that on paper), by email (srparhiv@bvcom.net) or electronically via the Serbian Archives site (www.srp-arh.rs).

Note. The papers not complying with these instructions shall not be reviewed and shall be returned to the authors for revision. Observing the instructions for preparation of papers in *Serbian Archives of Medicine* will shorten the time of the entire process of publication and will have a positive effect on the quality and timely release of the journal.

For further information, please contact us at the following address:

Address:

Srpsko lekarsko društvo
Uredništvo časopisa "Srpski arhiv za celokupno lekarstvo"
ul. Džordža Vašingtona 19
11000 Beograd
Serbia

E-mail: srparhiv@bvcom.net

Web site: www.srp-arh.rs

ОПШТА УПУТСТВА

- ☐ *Word*
- ☐ *latinica*
- ☐ *Times New Roman*
- ☐ 12 pt
- ☐ све маргине 2,5 cm
- ☐ страница A4
- ☐ лево поравнање
- ☐ увлачење пасуса 10 mm
- ☐ литература у тексту у заградама [...]

ПРВА СТРАНИЦА

- ☐ Наслов рада без скраћеница
- ☐ Пуна имена и презимена аутора
- ☐ Званичан назив установа, место, држава
- ☐ Контакт-адреса, телефон, e-mail

ПОСЕБНА СТРАНИЦА

Кратак садржај (100-250 речи)

Оригиналан рад:

- ☐ Увод
- ☐ Циљ рада
- ☐ Методе рада
- ☐ Резултати
- ☐ Закључак
- ☐ Кључне речи (3-6)

Приказ болесника:

- ☐ Увод
- ☐ Приказ болесника
- ☐ Закључак
- ☐ Кључне речи (3-6)

Остали типови радова:

- ☐ нема сегмената

ТЕКСТ РАДА

Оригиналан рад (до 5.000 речи):

- ☐ Увод
- ☐ Циљ рада
- ☐ Методе рада
- ☐ Резултати
- ☐ Дискусија
- ☐ Закључак
- ☐ (Захвалница)
- ☐ Литература (Ванкуверски стил)

Приказ болесника (до 3.000 речи):

- ☐ Увод
- ☐ Приказ болесника
- ☐ Дискусија
- ☐ (Захвалница)
- ☐ Литература (Ванкуверски стил)

Преглед литературе, саопштење,

рад из историје медицине,

рад за „Језик медицине” (до 5.000 речи):

- ☐ Увод
- ☐ Одговарајући поднаслови
- ☐ Закључак
- ☐ (Захвалница)
- ☐ Литература (Ванкуверски стил, пет аутоцитата првог аутора, један аутоцитат коаутора)

ПОСЕБНА СТРАНИЦА

- ☐ Наслов рада на енглеском
- ☐ Пуна имена и презимена аутора
- ☐ Званичан назив установа на енглеском, место, држава

ПОСЕБНА СТРАНИЦА**Summary (100-250 words)**

Original article:

- ☐ Introduction
- ☐ Objective
- ☐ Methods
- ☐ Results
- ☐ Conclusion
- ☐ Keywords (3-6)

Case report:

- ☐ Introduction
- ☐ Case outline
- ☐ Conclusion
- ☐ Keywords (3-6)

Articles for other columns:

- ☐ нема сегмената

ПРИЛОЗИ

Табеле (Word):

- ☐ Табела 1. (српски)
- ☐ Table 1. (English)

Графикони (Excel, линк у Word):

- ☐ Графикон 1. (српски)
- ☐ Graph 1. (English)

Слике (оригинал, скенирано)

- ☐ Слика 1. (српски)
- ☐ Figure 1. (English)

Схеме (CorelDraw или Adobe Illustrator)

- ☐ Схема 1. (српски)
- ☐ Scheme 1. (English)

ОСТАЛО

- ☐ скраћенице на латиници подвући
- ☐ децимални бројеви у српском тексту са зарезом, у енглеском и прилозима са тачком
- ☐ јединице SI

СЛАЊЕ РАДА

- ☐ поштом или лично доласком три идентична примерка одштампана и снимљена на CD; email; преко сајта „Српског архива”
- ☐ изјаве с потписима свих аутора
- ☐ опис доприноса у раду свих аутора
- ☐ пропратно писмо
- ☐ потврде о плаћеној чланарини за СЛД за све ауторе и претплати на часопис првог аутора за текућу годину

GENERAL INSTRUCTIONS

- ☐ Word format
- ☐ Roman alphabet
- ☐ Times New Roman
- ☐ 12 pt
- ☐ All margins set to 2.5 cm
- ☐ A4 paper size
- ☐ Left adjustment
- ☐ Initial lines of paragraph indented 10 mm
- ☐ References in text placed in parenthesis

TITLE PAGE

- ☐ Title of paper excluding abbreviations
- ☐ Full names and surnames of author(s)
- ☐ Name of the institution(s), address
- ☐ Corresponding address, phone number, e-mail

SEPARATE SHEET**Summary (100-250 words)**

Original article:

- ☐ Introduction
- ☐ Objective
- ☐ Methods
- ☐ Results
- ☐ Conclusion
- ☐ Keywords (3-6)

Case report:

- ☐ Introduction
- ☐ Case outline
- ☐ Conclusion
- ☐ Keywords (3-6)

Articles for other columns:

- ☐ No sections

TEXT OF MANUSCRIPT

Original article (maximum 5,000 words):

- ☐ Introduction
- ☐ Objective
- ☐ Methods
- ☐ Results
- ☐ Discussion
- ☐ Conclusion
- ☐ (Acknowledgment)
- ☐ References (Vancouver style)

Case report (maximum 3,000 words):

- ☐ Introduction
- ☐ Case report
- ☐ Discussion
- ☐ (Acknowledgment)
- ☐ References (Vancouver style)

Review articles, Communications, History of Medicine, Language of Medicine (maximum 5,000 words):

- ☐ Introduction
- ☐ Main body of the text
- ☐ Conclusion
- ☐ (Acknowledgment)
- ☐ References (Vancouver style, five auto-citations of the first author, one auto-citation of co-authors)

ENCLOSURES

- ☐ Tables (Word)
- ☐ Graphs (Excel, link to Word)
- ☐ Figures (original, scanned)
- ☐ Schemes (CorelDraw or Adobe Illustrator)

OTHER

- ☐ SI units

SUBMISSION OF PAPERS

- ☐ registered mail (three identical printed copies and CD); email; via Serbian Archives site
- ☐ Statement signed by all authors
- ☐ Description of authors' contribution to work
- ☐ Cover letter

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

61(497.1)861

СРПСКИ архив за целокупно лекарство =
Serbian Archives of Medicine / главни и
одговорни уредник Павле Миленковић. - Год. 1,
бр. 1 (1874)- . - Београд (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

