

# ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

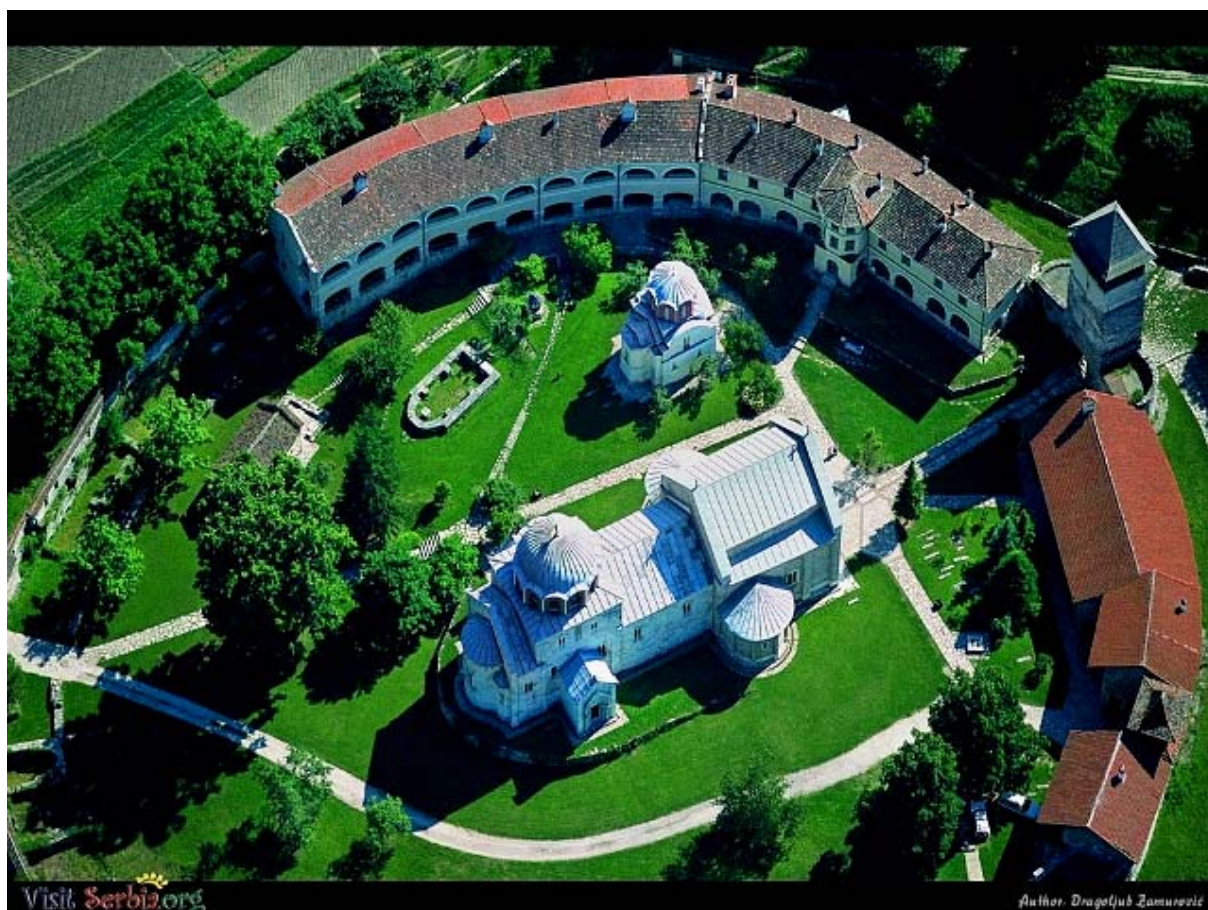
*Часопис лекара и фармацеутика Војске Србије*

*Military Medical and Pharmaceutical Journal of Serbia*



## *Vojnosanitetski pregled*

Vojnosanit Pregl 2010; January vol. 66 (No. 1): pp. 1-116.



# ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

Први број *Војносанинетског прегледа* изашао је септембра месеца 1944. године

Часопис наставља традицију *Војно-санинетског гласника*, који је излазио од 1930. до 1941. године

## ИЗДАВАЧ

Управа за здравство Сектора за материјалне ресурсе МО Србије

### ИЗДАВАЧКИ САВЕТ

Савет за издавачку делатност УЗ СМР МО  
доц. др **Вељко Тодоровић**, бригадни генерал (председник)

### УРЕЂИВАЧКИ САВЕТ

проф. др sc. med. **Бранко Глигић**, пук.  
проф. др sc. med. **Миодраг Јевтић**, генерал-мајор  
проф. др sc. med. **Небојша Станковић**, пук.  
доц. др sc. med. **Вељко Тодоровић**, бригадни генерал  
prof. др sc. med. **Никола Филиповић**, пук.

### МЕЂУНАРОДНИ УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

Prof. **Andrej Aleksandrov** (Russia)  
Assoc. Prof. **Kiyoshi Ameno** (Japan)  
Prof. **Rocco Bellantone** (Italy)  
Prof. **Hanoch Hod** (Israel)  
Prof. **Abu-Elmagd Kareem** (USA)  
Prof. **Hiroshi Kinoshita** (Japan)  
Prof. **Celestino Pio Lombardi** (Italy)  
Prof. **Philippe Morel** (Switzerland)  
Prof. **Kiyotaka Okuno** (Japan)  
Assoc. Prof. **Branislav Radovančević** (USA)  
Prof. **Stane Repše** (Slovenia)  
Prof. **Mitchell B. Sheinkop** (USA)  
Prof. **Hitoshi Shiozaki** (Japan)  
Prof. **H. Ralph Schumacher** (USA)  
Prof. **Miodrag Stojković** (UK)  
Assist. Prof. **Tibor Tot** (Sweden)

### УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

Главни и одговорни уредник  
проф. др sc. pharm. **Силва Добрић**

### Уредници:

проф. др sc. med. **Бела Балинт**  
проф. др sc. med. **Дубравко Боковић**  
доц. др sc. med. **Драган Динчић**, пук.  
доц. др sc. med. **Бранка Ђуровић**  
проф. др sc. med. **Мирјана Животић-Вановић**  
проф. др sc. med. **Небојша Јовић**, пук.  
академик **Владимир Кањух**  
академик **Владимир Костић**  
проф. др sc. med. **Ђоко Максић**, пук.  
доц. др sc. med. **Гордана Мандић-Гајић**  
проф. др sc. stom. **Марјан Марјановић**, пук. у пензији  
академик **Миодраг Остојић**  
проф. др sc. med. **Љиљана Павлица**  
академик **Сава Перовић**  
проф. др sc. med. **Предраг Пешко**, FACS  
проф. др sc. med. **Ранко Ранчевић**, пук.  
проф. др sc. med. **Зоран Рогановић**, пук.  
проф. др sc. med. **Војкан Станић**, пук.  
доц. др sc. med. **Дара Стефановић**  
проф. др sc. stom. **Љубомир Тодоровић**  
проф. др sc. med. **Снежана Церовић**  
проф. др sc. psych. **Миланко Чабаркапа**  
академик **Миодраг Чолић**, пук.  
академик **Радоје Чоловић**  
проф. др sc. med. **Владимир Тук**  
проф. др sc. med. **Весна Шуљагић**

Технички секретар уређивачког одбора  
др Маја Марковић

### РЕДАКЦИЈА

mg sc. med. др Соња Андрић-Кривокућа, др Снежана  
Јанковић, др Маја Марковић, др sc. Александра Гогић

Технички уредник: Милан Перовановић

Редактор за српски и енглески језик:

Драгана Мучибабић, проф.

Коректор: Љиљана Николић

Компјутерско-графичка обрада:

Светлана Стајић, Весна Тотић, Јелена Васил



Адреса редакције: Војномедицинска академија, Институт за научне информације, Црнобравска 17, поштански фах 33–55, 11040 Београд, Србија. Телефони: главни и одговорни уредник 3609 311, технички секретар 3608 943, редакција 3609 902 и 3609 179, претплата 3608 997. Факс 2669 689. E-mail: [vmainil@EUnet.rs](mailto:vmainil@EUnet.rs) (главни и одговорни уредник) и [vmavsp@hotmail.com](mailto:vmavsp@hotmail.com) (редакција).

Радове објављене у „Војносанинетском прегледу“ индексирају: Science Citation Index Expanded (SCIE), Journal Citation Reports/Science Edition, Index Medicus (Medline), Excerpta Medica (EMBASE), EBSCO, Biomedicina Serbica. Садржаје објављују Giornale di Medicina Militare и Revista de Medicina Militara. Приказе оригиналних радова и извода из садржаја објављује International Review of the Armed Forces Medical Services.

Часопис излази дванаест пута годишње. Претплате: жиро рачун код Управе за јавна плаћања у Београду бр. 840-941621-02 – ВМА (за Војносанинетски преглед), ПИБ 102116082. За претплату из иностранства обратити се служби претплате на тел. 3608 997. Годишња претплата: 4 000 динара за грађане Србије, 8 000 динара за установе из Србије и 150 € (у динарској противвредности на дан уплате) за претплатнике из иностранства. Копију уплатнице доставити на горњу адресу.

# VOJNOSANITETSKI PREGLED

The first issue of *Vojnosanitetski pregled* was published in September 1944  
The Journal continues the tradition of *Vojno-sanitetski glasnik* which was published between 1930 and 1941

## PUBLISHER

Health Department, Sector for Material Resources, Ministry of Defence, Serbia

### PUBLISHER'S ADVISORY BOARD

Brigadier General Assist. Prof. **Veljko Todorović**, MD.  
(Chairman)

### EDITOR'S ADVISORY BOARD

Col. Assoc. Prof. **Nikola Filipović**, MD, PhD  
Col. Assoc. Prof. **Branko Gligić**, MD, PhD  
Major-General, Assoc. Prof. **Miodrag Jevtić**, MD, PhD  
Col. Prof. **Nebojša Stanković**, MD, PhD  
Brigadier General Assist. Prof. **Veljko Todorović**, MD, PhD

### INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Prof. **Andrej Aleksandrov** (Russia)  
Assoc. Prof. **Kiyoshi Ameno** (Japan)  
Prof. **Rocco Bellantone** (Italy)  
Prof. **Hanoch Hod** (Israel)  
Prof. **Abu-Elmagd Kareem** (USA)  
Prof. **Hiroshi Kinoshita** (Japan)  
Prof. **Celestino Pio Lombardi** (Italy)  
Prof. **Philippe Morel** (Switzerland)  
Prof. **Kiyotaka Okuno** (Japan)  
Assoc. Prof. **Branislav Radovančević** (USA)  
Prof. **Stane Repše** (Slovenia)  
Prof. **Mitchell B. Sheinkop** (USA)  
Prof. **Hitoshi Shiozaki** (Japan)  
Prof. **H. Ralph Schumacher** (USA)  
Prof. **Miodrag Stojković** (UK)  
Assist. Prof. **Tibor Tot** (Sweden)

### EDITORIAL BOARD

#### Editor-in-chief

Prof. **Silva Dobrić**, BPharm, PhD

#### Co-editors:

Prof. **Bela Balint**, MD, PhD  
Prof. **Dubravko Bokonjić**, MD, PhD  
Assoc. Prof. **Snežana Cerović**, MD, PhD  
Assoc. Prof. **Milanko Čabarkapa**, BPs, PhD  
Col. Prof. **Miodrag Čolić**, MD, PhD, MSAAS  
Prof. **Radoje Čolović**, MD, PhD, MSAAS  
Assoc. Prof. **Vladimir Ćuk**, MD, PhD  
Col. Assist. Prof. **Dragan Dinčić**, MD, PhD  
Assist. Prof. **Branka Đurović**, MD, PhD  
Col. Prof. **Nebojša Jović**, MD, PhD  
Prof. **Vladimir Kanjuh**, MD, PhD, MSAAS  
Prof. **Vladimir Kostić**, MD, PhD, MSAAS  
Col. Prof. **Đoko Maksić**, MD, PhD  
Assist. Prof. **Gordana Mandić-Gajić**, MD, PhD  
Ret. col. Assoc. Prof. **Marjan Marjanović**, MD, PhD  
Prof. **Miodrag Ostojić**, MD, PhD, MSAAS  
Assoc. Prof. **Ljiljana Pavlica**, MD, PhD  
Prof. **Sava Perović**, MD, PhD, MSAAS  
Prof. **Predrag Peško**, MD, PhD, FACS  
Col. Assoc. Prof. **Ranko Raičević**, MD, PhD  
Col. Prof. **Zoran Roganović**, MD, PhD  
Col. Assoc. Prof. **Vojkan Stanić**, MD, PhD  
Assist. Prof. **Dara Stefanović**, MD, PhD  
Assoc. Prof. **Vesna Šuljagić**, MD, PhD  
Prof. **Ljubomir Todorović**, DDM, PhD  
Prof. **Mirjana Životić-Vanović**, MD, PhD

#### Editorial staff

Sonja Andrić-Krivokuća, MD, MSc; Snežana Janković, MD;  
Maja Marković, MD; Dragana Mučibabić, BA,  
Aleksandra Gogić, PhD

#### Technical editor

Milan Perovanović

#### Proofreading

Ljiljana Nikolić

#### Technical editing

Svetlana Stajić, Vesna Totić, Jelena Vasilj



**Editorial Office:** Military Medical Academy, INI; Crnotravska 17, PO Box 33–55, 11040 Belgrade, Serbia. Tel: +381–11–3609–179; +381–11–3609–902, subscription 3608–997; Fax: +381–11–2669–689; E-mail: [vmavsp@hotmail.com](mailto:vmavsp@hotmail.com) and [vmavsp@hotmail.com](mailto:vmavsp@hotmail.com)

Papers published in the *Vojnosanitetski pregled* are indexed in: Science Citation Index Expanded (SCIE) Journal Citation Reports/Science Edition, Index Medicus (Medline), Excerpta Medica (EMBASE), EBSCO, Biomedicina Serbica. Contents are published in *Giornale di Medicina Militare* and *Revista de Medicina Militara*. Reviews of original papers and abstracts of contents are published in *International Review of the Armed Forces Medical Services*.

The Journal is published monthly. Subscription: account in Uprava za javna plaćanja in Belgrade. Giro Account No. 840-941621-02 – VMA (za *Vojnosanitetski pregled*), PIB 102116082. To subscribe from abroad phone to +381 11 3608 997. Subscription prices per year: individuals 4 000.00 Din, and institutions 8 000,00 Din in Serbia, and foreign subscribers 150€.



## SADRŽAJ / CONTENTS

## UVODNIK / EDITORIAL

*Silva Dobrić***Po jutru se dan poznaje**

A good beginning makes a good ending ..... 5

## ORIGINALNI ČLANCI / ORIGINAL ARTICLES

*Biljana Prcović***Značaj transezofagusne ehokardiografije u proceni stenoze aortne valvule**

Significance of transesophageal echocardiography in the evaluation of aortic valve stenosis..... 7

*Vladana R. Milošković, Dragica P. Pešut***Clinical and radiographic features of sarcoidosis in menopausal women – the impact on therapeutic approach and prognosis**

Kliničke i radiografske odlike sarkoidoze kod žena u menopauzi – uticaj na terapijski pristup i prognozu bolesti ..... 13

*Mileta Golubović, Bogdan Ašanin, Drago Jelovac, Milan Petrović, Marija Antunović***Povezanost histopatoloških karakteristika karcinoma usne sa progresijom bolesti**

Kliničke i imunološke karakteristike retinalnog vaskulitisa u sistemskim oboljenjima..... 19

*Goran Šijan, Jefta Kozarski, Dara Stefanović, Mikica Lalković, Saša Milićević, Goran Stanković***Validnost ultrazvučnog nalaza u identifikaciji metastatski izmenjenih regionalnih limfnih čvorova kod bolesnika sa melanomom kože**

Ultrasonographic findings validity in the identification of metastatic regional lymph nodes in patients with cutaneous melanoma ..... 25

*Ivan B. Stefanović, Miloš Jovanović, Bojana Dačić Krnjaja, Dragan Veselinović, Predrag Jovanović***Influence of retrobulbar neuritis and papillitis on echographically measured optic nerve diameter**

Uticaj retrobulbarnog neuritisa i papilitisa na prečnik optičkog nerva izmerenog ehografski ..... 32

*Ivan Čekerevac, Zorica Lazić, Ljiljana Novković, Marina Petrović, Vojislav Čupurdija, Gordana Kitanović, Zoran Todorović, Olgica Gajović***Tolerisanje napora i dispnoja kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća**

Exercise tolerance and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease..... 36

*Danijela Radojković, Slobodan Antić, Milica Pesić, Milan Radojković, Dijana Bašić, Tatjana Radjenović-Petković, Saša Radenković, Ivan Ilić***Uloga hiperprolaktinemije u kreiranju citomorfoloških karakteristika sekreta dojke**

Significance of hyperprolactinemia for cytomorphic features of breast secretions..... 42

*Nebojša Mujović, Miodrag Grujić, Stevan Mrdja, Aleksandar Kocijančić, Tatjana Potpara, Marija Polovina, Nataša Mujović***Uloga radiofrekventne kateter ablacije akcesornog puta u sekundarnoj prevenciji malignih tahiaritmija kod bolesnika sa Wolff-Parkinson-White sindromom**

The role of the accessory pathway radiofrequency catheter ablation in the secondary prevention of the malignant tachyarrhythmias in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome ..... 48

*Snježana Milićević, Duško Vasić*

**Uticaj hirurškog lečenja benigne hiperplazije prostate na simptome mokrenja i punjenja mokraćne bešike**

Impact of benign prostatic hyperplasia surgical treatment on voiding and urinary bladder filling symptoms..... 55

SEMINAR PRAKTIČNOG LEKARA / PRACTICAL ADVICE FOR PHYSICIANS

*Branko Mihailović, Miloš Duka, Milan Miladinović, Biljana Vujičić,  
Lana Mačukanović-Golubović*

**Stanja koja izazivaju prekomerno krvarenje važna za stomatološku praksu**

Conditions causing copious bleeding important for dental medicine practice..... 59

KAZUISTIKA / CASE REPORTS

*Radojica Stolić, Slobodanka Mitrović, Dragica Stolić, Nebojša Mitić*

**Rane patohistološke promene kod disfunkcije arteriovenske fistule za hemodijalizu**

Early pathohistological changes in dysfunction of arteriovenous fistula for hemodialysis..... 65

*Marija Šorak, Aleksandar Živanović, Mirjana Varjačić, Goran Lukić, Goran Babić*

**Ultrazvučno dijagnostikovana encefalokela fetusa u 13. nedelji gestacije**

The ultrasonographic diagnosis of fetal encephalocele at 13th gestational week ..... 69

GODIŠNJICE–JUBILEJI / ANNIVERSARY – JUBILEES

*Miodrag Jevtić*

**Doprinos dr Vladana Đorđevića razvoju srpskog vojnog saniteta – Povodom 165. godina od rođenja dr Vladana Đorđevića**

Contribution of dr Vladan Đorđević to the Serbian Military Medical Service development – On the 165th Anniversary of dr Vladan Đorđević birth..... 73

*Miroslav Ž. Dinić, Lidija Kandolf Sekulović, Radoš D. Zečević*

**Sto godina dermatovenerologije u Vojsci Srbije**

A hundred years of dermatovenerology in the Serbian Army..... 77

PRIKAZ KNJIGE / BOOK REVIEW ..... 81

IN MEMORIAM..... 83

INDEKS RADOVA ZA 2009. GODINU / INDEX OF ARTICLES OF THE VOL. 66..... 85

INDEKS AUTORA ZA 2009. GODINU / INDEX OF AUTHORS OF THE VOL. 66 ..... 101

INDEKS DESKRIPTORA ZA 2009. GODINU / INDEX OF DESCRIPTORS OF THE VOL. 66 ..... 107

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS ..... 113



Manastir Studenica, jedan od najčuvenijih srpskih manastira, sagrađen je krajem 12. veka kao zadužbina Stefana Nemanje, osnivača srednjevekovne srpske država. Njegov sin Sava (kasnije proglašen svecem) osnovao je u Studenici 1207. godinu prvu bolnicu na teritoriji srpske države.

The Studenica Monastery, one of the most famous Serbian monasteries, was established in the later 12th century by Stefan Nemanja, the founder of medieval Serbian state. His son Sava (later canonized as a saint) set up the first organized hospital in Serbia within the Monastery.



## Po jutru se dan poznaje

## A good beginning makes a good ending

Silva Dobrić

Vojnomedicinska akademija, Institut za naučne informacije, Beograd, Srbija

Počinja deseta godina novog veka ili, kako neki više vole reći, novog milenijuma, u koji se ušlo sa velikim očekivanjima i nadom u bolje sutra i sa željom da aveti prošlosti nikad više ne ugledaju svetlost dana. Nažalost, već na osnovu ovih nekoliko prvih godina stiče se utisak da ni u ovom veku nećemo biti pošteđeni nesreća, ratova, epidemija, ekonomskih kriza i niza drugih pošasti. Ali, to ne treba da nam umanji nadu i veru da će neke stvari ipak biti bolje, lepše i uspešnije nego do sada. Jedna od njih je, svakako, i status naučne periodike u Srbiji koja je, upravo, u ovoj prvoj dekadi novog veka ostvarila značajni uspeh. Naime, nekoliko domaćih časopisa iz različitih oblasti nauke u ovom periodu uvršteno je u sistem praćenja najpoznatijih baza naučne publicistike Instituta za naučne informacije iz Filadelfije (sada Thomson Reuters), tzv. *Web of Science* (WoS), ušavši na taj način u svet najuticajnijih časopisa sveta.

Kada su posredi biomedicinski časopisi, treba se podsetiti da je do pre par godina jedini biomedicinski časopis iz Srbije koji se nalazio u bazama WoS bio *Acta Veterinaria*. Njemu se 2007. godine pridružio *Archives of Biological Sciences*, 2008. *Vojnosanitetski pregled - VSP* (kao prvi srpski časopis iz oblasti humane medicine uvršten u WoS) i *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*, a prošle godine *Genetika i Journal of Medical Biochemistry* (ranije *Jugoslovenska medicinska biohemija*). Prošle godine, napokon, i Matični odbor za medicinske nauke pri Ministarstvu za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije izvršio je kategorizaciju domaćih biomedicinskih naučnih časopisa. Prema njoj, samo tri domaća časopisa ušla su u kategoriju međunarodnih (oznaka M20) i to *Acta Veterinaria* u kategoriju M23 (domaći časopis međunarodnog značaja sa impakt faktorom čija ga vrednost ne svrstava u prvih 50% u oblasti koju pokriva) i *VSP* i *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* u kategoriju M24 (domaći časopis međunarodnog značaja, ali bez impakt faktora). Koliki će biti njihov impakt faktor, saznaćemo, nadam se, uskoro. Kada je *VSP* u pitanju, nadamo se da neće biti nizak. Osnovu za ovakvo verovanje pružaju izveštaji baze EBSCO, preko koje se članci objavljeni u *VSP* mogu preuzeti u punom tekstu, o broju pristupa tim člancima od strane korisnika ove

baze. Naime, poslednji izveštaj koji se odnosi na prva tri kvartala, odnosno prvih devet meseci 2009. godine, pokazuje da je u tom periodu ostvareno ukupno 11 562 pristupa člancima objavljenim u *VSP*, što iznosi oko 1 300 pristupa mesečno ili nešto više od 40 pristupa dnevno. Ovo ne mora da znači da će i njihovo citiranje biti tako visoko, ali da bi rad bio citiran, treba najpre da bude pročitano, pa, zbog toga, ovi podaci ohrabruju. Posebno ohrabruje činjenica što ovaj broj pristupa člancima iz *VSP*, ostvaren u prvih devet meseci 2009. godine, premašuje za gotovo pet puta ukupan broj pristupa koji su zabeleženi u 2008. godini, a kojih je bilo 2 340.

Uporedo s povećanjem interesovanja za čitanje radova objavljenih u našem časopisu, raste i interesovanje za publikovanje u njemu. To se najbolje vidi iz broja radova pristiglih u redakciju *VSP* u 2009. godini. Naime, u odnosu na 2008. godinu, kada je primljeno 314 radova<sup>1</sup>, u prošloj godini taj broj premašen je za 30%. Oko 80% od tog broja odnosi se na radove autora iz civilnih zdravstvenih i akademskih institucija, 15% na radove autora iz vojnozdravstvenih ustanova (uglavnom iz Vojnomedicinske akademije), dok ostatak otpada na radove autora iz inostranstva. Iako zastupljenost radova iz inostranstva (5% od svih pristiglih radova u toku prošle godine) nije velika, ona, ipak, pokazuje da *VSP* polako, ali sigurno, postaje međunarodni časopis u pravom smislu reči. Ovome u prilog ide i porast broja radova napisanih na engleskom jeziku. U prošloj godini oko 40% primljenih radova pripadalo je toj kategoriji.

Kao i prethodnih godina<sup>1-3</sup> i u 2009. godini oko 30% pristiglih radova nije dobilo pozitivnu recenziju ili je odbijeno zbog neispunjenosti uslova propisanih Uputstvom za autore. Ostali, koji su dobili pozitivnu ocenu recenzenata, ušli su u redakcijsku obradu, a neki od njih već su i objavljeni na stranicama prošlogodišnjeg godišta (66. po redu) *VSP*.

Inače, tokom prošle godine u 12 brojeva časopisa objavljeno je ukupno 170 različitih članaka (tabela 1), za 10 više nego u 2008. godini<sup>1</sup>. Najveći broj njih je iz kategorije Originalni članci i Kazuistika, kategorija u kojima se objavljuju radovi s rezultatima sopstvenih istraživanja. Od ovog broja nešto manje od 30% radova bilo je od autora iz vojnozdrav-

**Tabela 1**  
**Struktura radova objavljenih u VSP u 2009. godini**

Kategorija rada	Broj radova	%
Uvodnici	10	5,9
Originalni članci	101	59,4
Aktuelne teme	4	2,3
Seminar praktičnog lekara	5	2,9
Kazuistika	34	20,0
Istorija medicine	9	5,3
Pismo uredniku	3	1,8
Prikaz knjiga	3	1,8
Prethodno saopštenje	1	0,6
<b>Ukupno</b>	<b>170</b>	<b>100,0</b>

stvenih ustanova, a 70% iz tzv. civilnog sektora uključujući i radove iz inostranstva (iz Grčke, Nemačke i Rumunije). Čak 50% radova objavljeno je na engleskom jeziku što je značajan porast u odnosu na prethodne godine (u 2007. godini broj radova objavljenih na engleskom iznosio je 20%, a 2008. 25%). I ovo je pokazatelj, na neki način, učvršćivanja međunarodne pozicije VSP.

Zbog toga, sa optimizmom iščekujemo rezultate vrednovanja uticaja našeg časopisa od strane *Thomson*-ovog instituta, odnosno određivanje njegovog impakt faktora. Ako je verovati napred iznesenim pokazateljima o zainteresovanosti

stručne javnosti da objavljuju radove u VSP, kao i da čitaju članke objavljene u njemu, pogotovo u poslednje dve godine otkako je časopis ušao u WoS, možemo očekivati da će biti po onoj našoj narodnoj – „Po jutru se dan poznaje!“

U iščekivanju tog dana, pozivam sve bivše, kao i buduće saradnike VSP da kvalitetom svojih radova nastave da jačaju međunarodni ugled časopisa. U tome će, kao i do sada, imati veliku pomoć članova Uredništva, Redakcije, kao i naših uvažanih recenzenata koji su, i te kako, doprineli renomeu koji časopis trenutno uživa.

Stoga, zajedničkim snagama – napred u nove pobeđe!

#### L I T E R A T U R A

1. *Dobrić S.* To go to jubilees [editorial]. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(1): 5-6. (Serbian)
2. *Dobrić S.* A reason for optimism [editorial]. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(1): 5-6. (Serbian)
3. *Dobrić S.* A New Year – the „old“ wishes [editorial]. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64(1): 5-6. (Serbian)



## Značaj transezofagusne ehokardiografije u proceni stenozе aortne valvule

### Significance of transesophageal echocardiography in the evaluation of aortic valve stenosis

Biljana Prcović

Vojnomedicinska akademija, Dijagnostičko-poliklinički centar, Beograd

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Transezofagusna ehokardiografija (TEE) relativno je nova dijagnostička metoda koja nudi bolju rezoluciju anatomije srca nego konvencionalna transtoraksna dvodimenzionalna ehokardiografija (TTE). Kliničke indikacije za TEE u velikoj su ekspanziji i pomenuta tehnika je postavljena kao dijagnostička procedura kod mnogih srčanih oboljenja kao što su endokarditis, urođene srčane mane, disekcija aorte, disfunkcija veštačkih valvula, kao i pri proceni površine aortne valvule u aortnoj stenozu (AS). Cilj ovog rada bio je da se dokaže da je TEE preciznija metoda u proceni ozbiljnosti valvular AS od TTE. **Metode.** Svim bolesnicima rađena je TTE i TEE. Procena površine aortne valvule urađena je Gorlinovom formulom pri TTE pregledu, a planimetrijski kod TEE pregleda. **Rezultati.** Komparativna analiza pokazuje da između svih parametara dobijenih TTE i TEE pregledom postoji razlika. Svi parametri, izuzimajući površinu otvora aortnog ušća (AVA), bili su veći pri TEE pregledu, ali razlika ni u jednom slučaju nije bila statistički značajna ( $p > 0,05$ ;  $t$ -test za zavisni uzorak). Primenom TTE metode veličina stenotičnog aortnog otvora iznosila je  $1,22 \pm 0,54 \text{ cm}^2$ , a putem TEE  $1,08 \pm 0,54 \text{ cm}^2$ . **Zaključak.** Multiplein TEE tehnika je pouzdana u kvantifikaciji površine aortne valvule kod većine bolesnika sa AS. Ona daje korisne kliničke informacije, naročito kod bolesnika sa neodgovarajućom procenom tokom TTE, kao i kod teških bolesnika ili kod onih sa kombinovanom valvularnom manom.

#### Ključne reči:

ehokardiografija, transezofagusna; ehokardiografija; zalistak aortni, stenozа; dijagnoza.

#### Abstract

**Background/Aim.** Transesophageal echocardiography (TEE) is a relatively new diagnostic method offering better resolution of cardiac anatomy than the conventional transthoracic two-dimensional echocardiography (TTE). Clinical indications for TEE have been expanding, thus the technique as a diagnostic procedure is used in numerous cardiac diseases such as endocarditis, congenital heart defect, aortic dissection, prosthetic valves dysfunction, as well as in calculation of aortic valve surface in aortic stenosis. The aim of the study was to prove TEE as a more precise method in determination of the level of seriousness of aortic valve stenosis. **Methods.** All the patients went through TTE and TEE. Evaluating of the aortic valve surface was performed by the use of Gorlin's formula in TTE while it was planimetric in TEE examination. **Results.** Comparative analysis of all parameters obtained by TTE and TEE showed a difference between them. All the parameters values except that for surface area of the aortic valve orifice confluence were higher in TEE than in TTE examination, but no difference was statistically significant ( $p > 0.05$ ;  $t$ -test for a dependant specimens). By the use of the TTE method, the size of aortic orifice stenosis was  $1.22 \pm 0.54 \text{ cm}^2$ , and by the TEE method it was  $1.08 \pm 0.54 \text{ cm}^2$ . **Conclusion.** Multiplein TEE is reliable in quantification of an aortic valve area in patients with aortic stenosis. It offers useful clinical information, particularly in patients with non-adequate evaluation with TTE, as well as in seriously ill patients or those with a confirmed valvular defect.

#### Key words:

echocardiography, transesophageal; echocardiography; aortic valve stenosis; diagnosis.

#### Uvod

Aortna stenozа (AS) najčešća je valvularna lezija u SAD i evropskim zemljama. Dva faktora značajna su za tu pojavu. Oko 1–2% populacije rađa se sa bikuspidnom valvulom koja je sklona stenozu, a sa druge strane sa godinama i starenjem nastupaju degenerativne promene na aortnom zalisku.

Ova stanja češća su kod muškaraca, starijih i osoba sa hipertenzijom i dijabetesom melitusom, a tome doprinose i inflamacijske promene koje su naročito prisutne kod hiperholesterolemije.

Transezofagusna ehokardiografija (TEE) relativno je nova dijagnostička metoda koja nudi bolju rezoluciju anatomije srca nego konvencionalna transtoraksna dvodimenzio-



nalna ehokardiografija (TTE). Kliničke indikacije za TEE su u velikoj ekspanziji i pomenuta tehnika je postavljena kao dijagnostička procedura kod mnogih srčanih oboljenja kao što su urođene srčane mane, disekcija aorte, endokarditis, disfunkcija veštačkih valvula i procena površine aortne valvule u aortnoj stenozii.

Cilj ovog rada bio je da se dokaže da je TEE metoda preciznija u proceni ozbiljnosti valvularne aortne stenozie.

### Metode

Kod svih bolesnika uzeti su anamnestički podaci sa posebnim osvrtom na najčešće simptome koji se javljaju u aortnoj stenozii: sinkopa, anginozni bol i dispneja. Svima je snimljen 12-kanalni EKG.

#### *Transtoraksna ehokardiografija*

Ultrazvučni pregled učinjen je na aparatu Akuson XP 10, primenom M-moda, dvodimenzionalne tehnike i dopler ispitivanja. Tokom snimanja bolesnici su bili u levom deku-bitusu. Za pregled su korišćene sonde 2,5 i 3,5 Mhz. Ultrazvučni nalaz snimljen je na video kaseti, a sva merenja su bila izvršena primenom kompjuterskog programa. Pri izračunavanju uzete su srednje vrednosti 3–5 uzastopnih srčanih ciklusa<sup>1</sup>.

Dvodimenzionalno snimanje izvršeno je u parasternalnom, poprečnom i uzdužnom preseku, kao i apikalnom preseku sa 4 i 5 srčanih šupljina.

Merenja u M-modu bila su izvršena prema preporuci Američkog društva za ehokardiografiju. Dopler ispitivanje bilo je sprovedeno na svim srčanim zaliscima, iz pomenu-tih preseka, primenom pulsog i kontinuiranog doplera, kao i doplera u boji<sup>2</sup>.

Stepen aortne stenozie bio je procenjivan na osnovu maksimalne brzine protoka kroz aortni zalistak, gradijenta pritiska (maksimalnog i srednjeg), kao i površine aortnog zaliska koja je dobijena iz dopler jednačine kontinuiteta<sup>3,4</sup>.

Maksimalni gradijent pritiska (G) izračunavan je primenom Bernulijeve jednačine:  $G = 4 V^2$ . Površina aortnog zaliska (AVA) iz doplerove jednačine kontinuiteta dobijena je primenom formule  $AVA = V_{LVOT} / V_{AV} \times CSA_{LVOT}$ , gde je  $V_{LVOT}$  - brzina izlaznog trakta leve komore koja se meri pulsni doplerom, iz apikalnog položaja, pri čemu je uzorak proksimalno od aortnog zalistka,  $V_{AV}$  - maksimalna brzina nad aortnim zaliskom dobijena kontinuiranim doplerom, iz bilo kog položaja,  $CSA_{LVOT}$  - površina izlaznog trakta leve komore koja se meri u parasternalnom uzdužnom položaju, paralelno i lako proksimalno od aortnog zaliska u sredini sistole, a dobija se iz formule  $CSA_{LVOT} = \pi(d / 2)^2 \cdot 5$ .

#### *Transezofagusna ehokardiografija*

Transezofagusna ehokardiografija, nasuprot transtorak-snoj, invazivna je procedura i ne može se primenjivati rutinski. Mogu je primenjivati samo dobro obučeni lekari<sup>6,7</sup>.

Ova metoda može da se radi kod ambulantnih i ležećih bolesnika, u operacionoj sali ili ma kojoj lokaciji na kojoj postoji odgovarajuća oprema<sup>12,18</sup>.

Bolesnici treba da se uzdržavaju od hrane nekoliko sati pre pregleda, a oni ili njihova bolest moraju biti pažljivo procenjeni u odnosu na prisustvo disfagije ili gastrointestinalne bolesti.

Procedura se izvodi u lokalnoj anesteziji, i u levom dekubitalnom položaju kako bi se smanjila mogućnost aspiracije, a ostale pozicije, desni lateralni, sedeći ili ležeći položaj su drugi mogući položaji. Nekada se primenjuje i kratkotrajna sedacija kako bi bolesnik bio kooperativan<sup>8,9</sup>.

Multiplein TEE sprovedena je korišćenjem sonde od 5 Mhz neposredno posle transtoraknog pregleda. Bolesnici su dobili 10 mg diazepam, oralno jedan sat pre TEE pregleda, a potom lokalno anestetik, neposredno pre pregleda. Posle standardne monoplein procedure u srednjem nivou ezofagusa, transdjuser je pomeren napred i doveden u retrofleksiju i antefleksiju da bi slika ravni rotirala 0 – 180°, dok se nije dobila najbolja slika otvaranja aortne valvule u kratkoj osi<sup>10,11</sup>.

Površina aortne valvule određivana je planimetrijski. Potpuna procena najmanjeg otvora u vreme maksimalnog otvaranja u ranoj sistoli zahtevala je veoma preciznu rotaciju slike ravni u poziciji korektnog nivoa. Oštrina slike se podešavala pomeranjem sonde naniže što je moguće više, pazeći da se ne izgube ivice komisura. Slika aortne valvule uvećavala se zumiranjem. Svi rezultati beleženi su na VHS kasetama.

Dobijeni podaci obrađeni su standardnim statističkim metodama (deskriptivna statistička metoda, *t*-test za nezavisni uzorak, ANOVA, MANOVA, regresiona linearna analiza, Fischer-ov egzakti test).

### Rezultati

Ukupno je pregledano 40 bolesnika, 27 (67,5%) muškaraca, i 13 (32,5%) žena.

Ispitanici su, uglavnom, pripadali starijem životnom dobu (prosečno 70,7 godina).

Bolesnici su bili umereno gojazni (indeks telesne mase =  $26,3 \pm 3,7 \text{ kg/m}^2$ ) što je bitno pri TTE, a može uticati na jasnoću ultrazvučne slike.

Svi ispitanici ispunjavali su dijagnostičke kriterijume za aortnu stenozu koje su propisali Evropsko i Američko udruženje kardiologa.

Što se tiče simptomatologije, bol u grudima imala su 34 bolesnika (85%), cerebralnu simptomatologiju 31(78%), zamaranje 29 (73%), a dispneju 25 (68%) bolesnika.

Faktori rizika koji mogu da pospeše razvoj aortne stenozie ili da povećavaju rizik od kliničkog ispoljavanja bili su prisutni kod naših bolesnika. Kod svih ispitanika bila je prisutna umerena hipertenzija, hiperlipidemija kod 36 bolesnika (90%), a dijabetes kod 30 bolesnika (75%).

Komparativno-korelacionom analizom obuhvaćeni su svi relevantni parametri koji su dobijeni ehokardiografskim pregledom srca, u 2D i M-mod tehnici. Analizom su bili obuhvaćeni end-dijastolni prečnik leve komore (EDD), end-sistolni prečnik leve komore (ESD), debljina septuma (S), debljina zadnjeg zida leve komore (Z), ejakciona frakcija (EF), prečnik aortnog otvora (AO), prečnik leve pretkomore (LP).

Vrednosti end-dijastolnog prečnika leve komore dobijene pomoću ove dve metode bile su u visokoj saglasnosti ( $r = 0,95$ ;  $p < 0,00001$ ).

End-sistolni prečnik pokazuje, takođe, visok stepen korelacije ( $r = 0,96$ ;  $p < 0,00001$ ) uz blago pomeranje ulevo vrednosti dobijene TTE.

Prosečna debljina septuma, dobijena primenom ove dve tehnike, razlikuje se minimalno na drugoj decimali – 1,33 cm i 1,35 cm, sa izrazito visokim stepenom korelacije ( $r = 0,96$ ;  $p < 0,00001$ ).

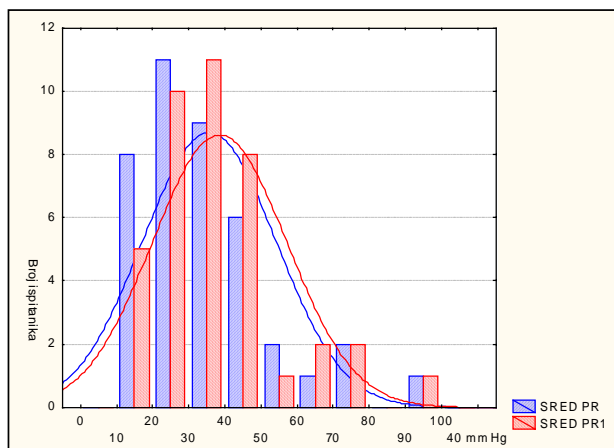
Slični podaci dobijeni su i kod debljine zadnjeg zida sa visokim stepenom saglasnosti.

Dimenzije aorte u korenu dobijene pomoću ove dve metode iznosile su 3,59 cm i 3,47 cm što je minimalna razlika od 0,12 cm. Krive raspodele su slične, a stepen korelacije visok ( $r = 0,83$ ), ali nešto niži nego kod ostalih parametara.

Transezofagusnim pregledom dobijene su veće vrednosti od gornje granice (3,6 cm) kod 20 ispitanika, a transtoraknim pregledom samo kod šest ispitanika, što je statistički značajna razlika ( $p < 0,02$ ; Fisher-ov egzaktni test).

Srednji gradijent pritiska dobijen putem TTE iznosio je 35,50 mmHg, a primenom TEE metode 38,35 mmHg.

Vrednosti veličina srednjeg gradijenta pritiska dobijenog sa oba pregleda saglasne su sa izuzetno visokim stepenom korelacije ( $r = 0,996$ ,  $p < 0,000000001$ ) (slika 1).



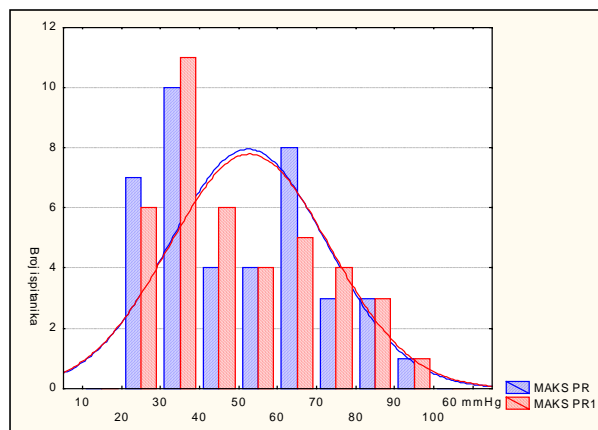
**Sl. 1 – Grafički prikaz histogramskog rasporeda srednjeg gradijenta pritiska dobijenog transtoraknom ehokardiografijom (plavo) i transezofagusnom ehokardiografijom (crveno). Normalni raspored je identičan, srednje vrednosti su 35,5 mmHg i 38,35 mmHg**

Maksimalni gradijent pritiska dobijen putem TTE je 52,18 mmHg, a putem TEE pregleda je 52,50 mmHg, i između ovih vrednosti postoji visok stepen korelacije ( $r = 0,87$ ;  $p < 0,00001$ ) (slike 2 i 3).

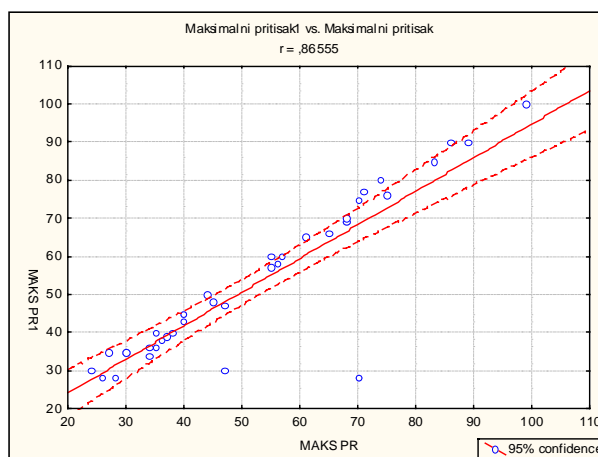
Primenom TTE metode veličina stenotičnog aortog otvora iznosila je  $1,22 \pm 0,54 \text{ cm}^2$ , a primenom TEE metode  $1,08 \pm 0,54 \text{ cm}^2$  (slike 4 i 5).

Vrednosti veličina stenotičnog otvora aortnog ušća dobijenih sa oba pregleda saglasne su i imaju visok stepen korelacije ( $r = 0,987$ ,  $p < 0,000000001$ ).

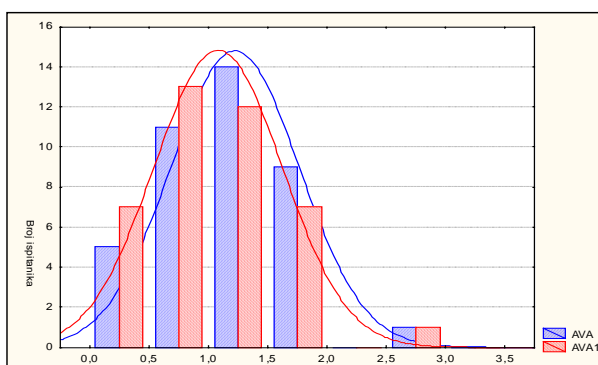
Komparativna analiza pokazuje da između svih parametara dobijenih TTE i TEE pregledima postoji razlika. Svi parametri, izuzimajući površinu otvora aortnog ušća (AVA)



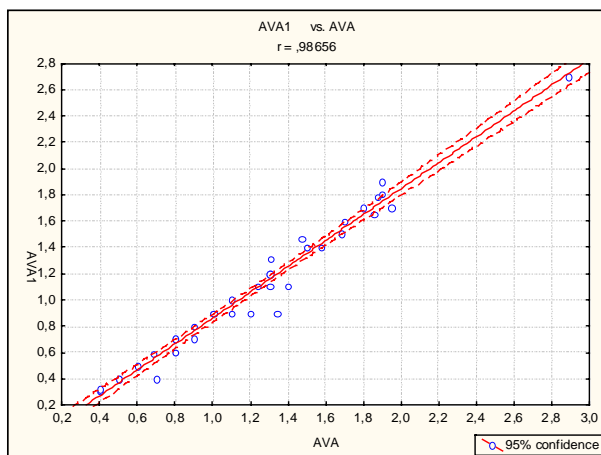
**Sl. 2 – Grafički prikaz histogramskog rasporeda maksimalnog gradijenta pritiska dobijenog transtoraknom ehokardiografijom (plavo) i transezofagusnom ehokardiografijom (crveno). Normalni raspored je potpuno identičan**



**Sl. 3 – Grafički prikaz korelacije između vrednosti maksimalnog gradijenta pritiska dobijenog transtoraknom ehokardiografijom (MAKS PR) i transezofagusnom ehokardiografijom (MAKS PR1). Visok stepen korelacije ( $r = 0,87$ )**



**Sl. 4 – Grafički prikaz histogramskog rasporeda veličina stenotičnog otvora aortnog ušća dobijenih transtoraknom ehokardiografijom (plavo) i transezofagusnom ehokardiografijom (crveno). Normalni raspored je identičan, srednje vrednosti  $1,22 \text{ cm}^2$  i  $1,08 \text{ cm}^2$**



**Sl. 5 – Grafički prikaz korelacije između vrednosti veličina stenotičnog otvora aortnog ušća dobijenih transtoraksonom ehokardiografijom (AVA) i transezofagusnom ehokardiografijom (AVA1). Izuzetno visok stepen korelacije ( $r = 0,987$ ) ukazuje na potpunu saglasnost vrednosti**

veći su pri TEE pregledu, ali razlika ni u jednom slučaju nije bila statistički značajna ( $p > 0,05$ ,  $t$ -test za zavisni uzorak) (tabela 1).

## Diskusija

Transtoraksonom dvodimenzionalnom ehokardiografijom dobija se slika struktura srca kada je transdjuser plasiran direktno preko grudnog koša, a u transezofagusnoj ehokardiografiji istom metodom dobija se slika srca kada je transdjuser iza srca, pri čemu se zaobilaze mogućnosti sniženja jasnoće slike usled interponiranja rebara, pluća i supkostalnog tkiva.

Raznovrsni preseki srca mogu se dobiti pomeranjem sonde napred i rotiranjem transdjusera. Mada transezofagusnim pregledom možemo tačno proceniti regurgitaciju prirodne valvule, njena značajnost je, takođe, velika u proceni površine aortne valvule.

Ograničeni podaci u proceni stenozе aortne valvule transezofagusnom ehokardiografijom su prisutni kod bolesnika sa smanjenom funkcijom leve komore. Naša studija odnosi se na procenu površine aortne valvule u stanjima sa normalnom i smanjenom funkcijom leve komore. Hemodinamske studije su pokazale da procena površine aortne valvule Gorlinovom jednačinom nije konstantna i da zavisi od protoka<sup>1, 3, 5, 13-15</sup>. Zbog toga, hemodinamika i dopler procena značajnosti aortne stenozе predstavlja problem u stanjima

**Tabela 1**

**Uporedna vrednost parametara dobijenih transtoraksonom ehokardiografijom (TTE) pregledom i transezofagusnom ehokardiografijom (TEE) kod 40 ispitanika**

Parametar	Metoda	$\bar{x}$	SD	min	max	var	SE	$p$
EDD (cm)	TTE	5,26	0,63	4,00	7,30	0,40	0,10	0,82
	TEE	5,44	0,65	4,20	7,40	0,43	0,10	
ESD (cm)	TTE	3,41	0,59	2,60	5,70	0,34	0,09	0,85
	TEE	3,53	0,57	2,80	5,70	0,32	0,09	
S (cm)	TTE	1,33	0,21	1,10	2,00	0,04	0,03	0,87
	TEE	1,35	0,21	1,10	2,10	0,04	0,03	
ZZ (cm)	TTE	1,20	0,13	1,10	1,70	0,02	0,02	0,59
	TEE	1,22	0,14	1,10	1,80	0,02	0,02	
EF (%)	TTE	51	11	18	60	121	1,02	0,91
	TEE	52	11	18	63	121	1,02	
AO (cm)	TTE	3,47	0,22	3,00	3,90	0,05	0,04	0,53
	TEE	3,59	0,25	3,00	3,90	0,06	0,04	
LP (cm)	TTE	4,19	0,45	3,40	5,40	0,20	0,07	0,96
	TEE	4,33	0,45	3,40	5,50	0,20	0,07	
MAKS PR (mmHg)	TTE	52,18	20,08	24,00	99,00	403,11	3,17	0,90
	TEE	52,50	20,50	28,00	100,00	420,05	3,24	
SRED PR (mmHg)	TTE	35,50	18,36	15,00	95,00	336,98	2,90	0,96
	TEE	38,35	18,51	15,00	97,00	342,80	2,93	
AVA (cm <sup>2</sup> )	TTE	1,22	0,54	0,40	2,89	0,29	0,09	0,99
	TEE	1,08	0,54	0,30	2,70	0,29	0,09	

EDD – end - dijastolni prečnik leve komore; ESD – end-sistolni prečnik leve komore; S – debljina septuma; ZZ – debljina zadnjeg zida leve komore; EF – ejekciona frakcija; AD – prečnik aortnog otvora; LP – prečnik leve pretkomore; MAKS PR – maksimalni gradijent pritiska; SRED PR – srednji gradijent pritiska; AVA – površina aortnog zaliska.

Korelaciona analiza u našem ispitivanju ukazuje na izuzetno visoku saglasnost svih parametara analiziranih pomoću TTE i TEE. Ovaj nalaz pokazuje da je procena funkcije leve komore dobijena pomoću TTE i TEE metode podjednako pouzdana. Međutim, procena stenozе transezofagusnim pregledom preciznija je zbog samog položaja sonde i odnosa prema aortnoj valvuli.

sa smanjenom funkcijom leve komore. Alternativno, anatomija aortne valvule može biti procenjena planimetrijski TEE u kratkom poprečnom preseku<sup>7, 15-17</sup>.

Planimetrijski merena površina aortne valvule dobro korelira sa Gorlinovom kontinuiranom jednačinom, a dobra korelacija ostvaruje se kada se procena vrši i direktnim merenjem površine aortne valvule intraoperativno, što je doka-

zano u nekoliko studija<sup>9, 18</sup>. Akutna promena u udarnom volumenu ne dovodi do značajnije promene u proceni površine aortne valvule merenom multiplein TEE metodom. Naša studija dokazala je da je dvodimenzionalna transezofagusna ehokardiografska tehnika izuzetno pouzdana metoda u proceni površine aortne valvule u aortnoj stenozu. U ovoj studiji krajevi listića aortne valvule su izvanredno identifikovani primenom multiplein TEE kod 94% bolesnika. Otvor aortne valvule jasno se očitava uprkos deformitetima ušća kao rezultat fibroze i kalcifikacije zalistaka.

Procena površine aortne valvule nije bila moguća kod 2% naših bolesnika sa aortnom stenozom zbog nejasne vizuelizacije ivica listića.

Skeniranje ugla za dobru vizuelizaciju ušća aortne valvule kod naših bolesnika značajno varira od bolesnika do bolesnika, ukazujući da je kosi položaj bolji i precizniji od podataka dobijenih iz horizontalne pozicije transezofagusne sonde kod većine bolesnika.

Multiplein TEE metoda može se ponavljati neograničeno u procenjivanju površine aortne valvule kod bolesnika kod kojih nije moguće jasno uočiti abnormalnosti aortne valvule.

Ranije studije sa monoplein TEE pokazuju da površina aortne valvule kod bolesnika sa AS zadovoljavajuće koreliše sa nalazima na kateterizaciji<sup>11, 18, 19</sup>.

Naša studija pokazuje da je korelacija značajnija sa multiplein TEE u proceni značajnosti aortne stenozu (kad je površina AV < 0,75 cm<sup>2</sup> i visoko je senzitivna i specifična). Ovaj rezultat sličan je nalazima mnogih autora koji su se bavili ovim problemom i upućuje na zaključak da je multiplein TEE pouzdana i praktična metoda u kliničkoj proceni značajnosti aortne stenozu<sup>20-27</sup>.

U našoj studiji, kao i kod ostalih autora, TTE se pokazala kao neadekvatna zbog tehničkih poteškoća uzrokovanih

merjenjem prečnika izlaznog trakta leve komore ili sa pogrešnom procenom maksimalne brzine kod istih bolesnika. Iz tog razloga, prečnik izlaznog trakta leve komore treba da bude meren multiplein transezofagusnom metodom. Isto tako, TTE nije moguće izvesti kod bolesnika sa subaortnom opstrukcijom, pošto procena brzine izlaznog trakta nije moguća u tim stanjima.

Kod bolesnika sa teškom kalcifikantnom aortnom stenozom neizbežno je slabljenje signala zbog kalcifikacija, čak i kod multiplein ehokardiografije. I u našoj studiji vizuelizacija krajeva listića bila je neadekvatna tokom ispitivanja multiplein TEE kod dva bolesnika sa teškim kalcifikatima na posteriornom kuspisu i aortnom anulusu.

Postavlja se pitanje, posle ovakvih ispitivanja, da li treba opterećivati bolesnike transezofagusnim pregledom koji je, inače, poluin vazivna metoda. Odgovor je ne, zbog visokog stepena saglasnosti TEE i TTE metode.

Transezofagusni pregled treba raditi samo kada je otežan TTE pregled iz mnogobrojnih razloga ili su dobijeni podaci sumnjive realnosti prema kliničkom nalazu.

### Zaključak

Multiplein TEE tehnika je pouzdana u kvantifikaciji površine aortne valvule kod većine bolesnika sa aortnom stenozom. Ona daje korisne kliničke informacije, naročito kod bolesnika sa neodgovarajućom procenom tokom TTE, kao i kod teških bolesnika ili kod onih sa kombinovanom valvularnom manom.

Pravovremena procena značajnosti stenozu aortne valvule multiplein transezofagusnom ehokardiografijom od velike je pomoći u optimalnoj proceni vremena zamene stenotične aortne valvule, što je od važnosti za prognozu takvih bolesnika.

### L I T E R A T U R A

1. *Alpert JS*. Aortic stenosis: a new face for an old disease. *Arch Inter Med* 2003; 163: 1769–70.
2. *Mochizuki Y, Pandian NG*. Role of echocardiography in the diagnosis and treatment of patients with aortic stenosis. *Current Opinions in Cardiology* 2003; 18: 327–33.
3. *Blais C, Burnwash IG, Mundtler G, Dumesnil JG, Lobo N, Rader F*, et al. Projected valve area at normal flow rate improves the assessment of stenosis severity in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis) study. *Circulation* 2006; 113(5): 711–21.
4. *Antonini-Canterin F, Huang G, Cervasato E, Faggiano P, Pavan D*, et al. Symptomatic aortic stenosis: does systemic hypertension play an additional role? *Hypertension* 2003; 41: 1268–72.
5. *Garzia D, Pibarot P, Durand LG*. Analytical modeling of the instantaneous pressure gradient across the aortic valve. *J Biomech* doi: 10.1016/j.jbiomech. 2004.06.018: 2005.
6. *Hofman T, Kasper W, Meinertz T, Spillner G, Sublosser V, Just H*. Determination of aortic valve orifice area in aortic valve stenosis by two-dimensional transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 1999; 59: 330–5.
7. *Stoddard MF, Arce J, Liddell NE, Peters G, Dillon S, Kupersmith J*. Two-dimensional transesophageal echocardiographic determination of aortic valve area in adults with aortic stenosis. *Am Heart J* 1999; 112: 1415–22.
8. *Shively BK*. Transesophageal echocardiographic (TEE) evaluation of the aortic valve, left ventricular outflow tract, and pulmonary valve. *Cardiol Clin* 2000; 18(4): 711–29.
9. *Tardif JC, Rodrigues AG, Hardy JF, Leclerc Y, Petitclerc R, Mongrain R*, et al. Simultaneous determination of aortic valve area by the Gorlin formula and by transesophageal echocardiography under different transvalvular flow conditions. Evidence that anatomic aortic valve area does not change with variations in flow in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(6): 1296–302.
10. *Morelli S, De Castro S, Carloni D, Perrone C, Beni S, Bernardo ML*, et al. Planar determination of the aortic valve area with transesophageal echocardiography with multiplanar probe in patients with aortic stenosis and insufficiency. Comparison with transthoracic doppler echocardiography. *G Ital Cardiol* 1995; 25(7): 851–7. (Italian)
11. *Bernard Y, Meneveau N, Vuilleminot A, Magnin D, Anguenot T, Schiele F*, et al. Planimetry of aortic valve area using multiplane transoesophageal echocardiography is not a reliable method for assessing severity of aortic stenosis. *Heart* 1997; 78(1): 68–73.

12. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Task Force on Practice Guidelines, (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 32(5): 1486–588.
13. *Garcia D, Dumesnil JG, Durand LG, Kadem L, Pibarot P.* Discrepancies between catheter and doppler estimates of valve effective orifice area can be predicted from the pressure recovery phenomenon: practical implications with regard to quantification of aortic stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 435–42.
14. *Smith LA, Covell SJ, White AC, Boon NA, Newby DE, Northbridge DB.* Contrast agent increases doppler velocities and improves reproducibility of aortic valve area measurements in patients with aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(3): 247–52.
15. *Miller-Hance WC, Silverman NH.* Transesophageal echocardiography (TEE) in congenital heart disease with focus on the adult. *Cardiol Clin* 2000; 18(4): 861–92.
16. *Hoffman R, Flachskampf FA, Hanrath P.* Planimetry of orifice area in aortic stenosis using multiplane transesophageal echocardiography. *J Am Cardiol* 1999; 22: 529–34.
17. *Alegret JM, Palazon O, Duran I, Vernis JM.* Aortic valve morphology definition with transthoracic combined with transesophageal echocardiography in a population with high prevalence of bicuspid aortic valve. *Int J Cardiovasc Imaging* 2005; 21(2–3): 213–7.
18. *Naqvi TZ, Siegel RJ.* Aortic stenosis: the role of transesophageal echocardiography. *Echocardiography* 1999; 16(7, Pt 1): 677–88.
19. *Stoddard MF, Arce J, Liddell NE, Peters G, Dillon S, Kupersmith J.* Two-dimensional transesophageal echocardiographic determination of aortic valve area in adults with aortic stenosis. *Am Heart J* 1991; 122(5): 1415–22.
20. *Chambers J.* Aortic stenosis. *BMJ* 2005; 330(7495): 801–2.
21. *Garcia D, Pibarot P, Landry C, Allard A, Chayer B, Dumesnil JG, et al.* Estimation of aortic valve effective orifice area by doppler echocardiography: effects of valve inflow shape and flow rate. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(7): 756–65.
22. *Chandrasekaran K, Foley R, Weintraub A.* Evidence that transesophageal echocardiography can reliably and directly measure the aortic valve area in patients with aortic stenosis: a new application that is independent of LV function and does not require doppler data. *J Am Cardiol* 1999; 17: 20A.
23. *Tribouilloy C, Shen WF, Peltier M, Mirode A, Rey JL, Lesbre JP.* Quantitation of aortic valve area in aortic valve stenosis with multiplane transesophageal echocardiography: comparison with monoplane transesophageal approach. *Am Heart J* 1998; 128: 526–32.
24. *Ge S, Warner JG Jr, Abraham TP, Kon ND, Brooker RF, Nomeir AM, et al.* Three-dimensional surface area of the aortic valve orifice by three-dimensional echocardiography: clinical validation of a novel index for assessment of aortic stenosis. *Am Heart J* 1998; 136(6): 1042–50.
25. *Kim KS, Maxted W, Nanda NC, Coggins K, Roychowdhry D, Espinal M, et al.* Comparison of multiplane and biplane transesophageal echocardiography in the assessment of aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1997; 79(4): 436–41.
26. *Gyjan D, Braun P, Park JW, Heinzler R, Recker D, Stroh E, et al.* Planimetric quantification of aortic valve stenoses using multiplanar transesophageal echocardiography. *Z Kardiol* 1993; 82(12): 794–8.
27. *Stoddard MF, Arce J, Liddell NE, Peters G, Dillon S, Kupersmith J.* Two-dimensional transesophageal echocardiographic determination of aortic valve area in adults with aortic stenosis. *Am Heart J* 1991; 122: 1415–22.

Rad primljen 30. IV 2008.  
 Revizija 5. V 2009.  
 Prihvaćen 6. X 2009.



## Clinical and radiographic features of sarcoidosis in menopausal women – the impact on therapeutic approach and prognosis

Kliničke i radiografske odlike sarkoidoze kod žena u menopauzi – uticaj na terapijski pristup i prognozu bolesti

Vladana R. Milošković\*, Dragica P. Pešut†

\*Health Centre Kragujevac, Department of Lung Diseases and Tuberculosis, Kragujevac, Serbia; †Clinical Centre of Serbia, Institute of Lung Diseases and Tuberculosis, Research and Epidemiology Department, Belgrade, Serbia

### Abstract

**Background/Aim.** Sarcoidosis is a multisystemic granulomatous disease of unknown etiology. The aim of the study was to determine are there significant differences in clinical manifestations, radiographic and lung function findings and therapeutic approach in menopausal female sarcoidosis patients compared to premenopausal ones. **Methods.** Seventy seven Caucasian women (average age 43.71 years, range 38–54) with sarcoidosis diagnosed at the University Hospital from January to October 2006, were included in the study. They were divided into two groups according to their menstrual period status. The group I included 42 women with normal menstrual cycle, while the group II included 35 menopausal women (either spontaneous or after hysterectomy). The patients were not under hormonal therapy. **Results.** We found significantly higher proportion of the first radiographic stage (66.7% vs 34.2%,  $p < 0.05$ ) and acute form of sarcoidosis (57.2% vs 17.1%;  $p < 0.01$ ) in the group I in relation to the group II. Extrapulmonary sarcoidosis was more frequent in the group II than in the group I ( $p < 0.01$ ). Disturbances of lung ventilation were registered in 50.8% of all the patients, and decrease of one or both of diffusion parameters was found in 63.6%, but without significant differences between the groups ( $p > 0.05$ ). Hypercalciuria was found in 19.1% of the patients in the group I and 42.8% of the patient in the group II ( $p < 0.05$ ). A difference in the therapy approach was also found to be significant with methotrexate more frequently applied in the group II than in the group I ( $p < 0.01$ ). **Conclusion.** Menopausal women with sarcoidosis may represent a group of patients that requires special attention in diagnostic procedure, therapeutic approach and follow-up, to prevent unfavourable course of the disease. Attention should be particularly focused on the detection of extrapulmonary sites involvement in this group of the patients. Further prospective studies are needed to reveal the role of hormones, and especially plasma estrogen level in sarcoidosis appearance.

### Key words:

sarcoidosis; menopause; pulmonary diffusing capacity; radiography; therapeutics; prognosis.

### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Sarkoidoza je multisistemska granulomatozna bolest nepoznate etiologije. Cilj rada bio je da utvrdi da li postoji značajna razlika u kliničkoj manifestaciji, radiografskom i funkcijskom nalazu kao i terapijskom pristupu kod žena u menopauzi obolelih od sarkoidoze u odnosu na bolesnice u premenopauzi. **Metode.** Dijagnoza sarkoidoze postavljena je kod 77 žena bele rase (prosečna starost 43,71 godina, raspon 38–54) na Pulmološkoj klinici u periodu januar–oktobar 2006. godine. Bolesnice su bile podeljene u dve grupe prema svom menstrualnom statusu. Grupu I činile su 42 žene sa normalnim menstrualnim ciklusom, a grupu II 35 žena u menopauzi (bilo spontanoj ili posle histerektomije), a nijedna nije bila na hormonskoj terapiji. **Rezultati.** Našli smo značajno veću učestalost prvog radiografskog stadijuma (66,7% vs 34,2%,  $p < 0,05$ ) i akutne forme sarkoidoze u grupi I u odnosu na grupu II (57,2% vs 17,1%;  $p < 0,01$ ). Vanplućna sarkoidoza bila je češća u grupi II nego u grupi I ( $p < 0,01$ ). Poremećaj ventilacije pluća registrovan je kod 50,8% svih bolesnica, a sniženje vrednosti jednog ili oba parametra plućne difuzije nađeno je kod 63,6%, ali bez značajne razlike između dve grupe ( $p > 0,05$ ). Hiperkalciurija nađena je kod 19,1% bolesnica u grupi I i 42,8% bolesnica u grupi II ( $p < 0,05$ ). Razlika u terapijskom pristupu bila je značajna – metotreksat je mnogo češće primenjivan u grupi II ( $p < 0,01$ ). **Zaključak.** Žene u menopauzi obolele od sarkoidoze zahtevaju posebnu pažnju ne samo kada je u pitanju dijagnostički postupak, već i terapijski pristup i praćenje, kako bi se izbegao nepovoljan tok bolesti. Posebna pažnja treba da bude usmerena na otkrivanje vanplućne lokalizacije bolesti u ovoj grupi bolesnika. Dalje istraživanje trebalo bi da se usmeri na ulogu hormona, posebno nivoa estrogena, u pojavi sarkoidoze.

### Ključne reči:

sarkoidoza; menopauza; pluća, difuzioni kapacitet; radiografija; lečenje; prognoza.

## Introduction

Sarcoidosis is a multisystemic granulomatous disease of unknown etiology. It usually involves mediastinal lymph nodes, pulmonary parenchyma, skin, eye, upper respiratory airways, bone marrow, liver, spleen and parotid gland, while kidney, nervous and osteomuscular systems and gastrointestinal tract are less frequently affected. In 90% of patients with pulmonary sarcoidosis, radiographic changes appear during the course of the disease<sup>1</sup>. Sarcoidosis has a favourable outcome in the majority of patients. Regression, either spontaneous or under therapy, occurs in 80% of patients. Erythema nodosum is the most frequent initial sign that could be seen in 15–34% of patients. It is often associated with bilateral hilar lymphadenopathy (BHL), which appoints to better prognosis<sup>2</sup>.

Although sarcoidosis may affect reproductive organs, it only rarely causes infertility. Irregular metrorrhagia due to endometrial and myometrial granulomatous changes is usual manifestation of this site involvement but, sometimes, early menopause may occur. In those women, symptoms seem to be numerous and multisystemic involvement is more frequent<sup>3</sup>.

Menopause denotes the last menstrual bleeding caused by the activity of ovary hormones on endometrium. Spontaneous, natural one can be evidenced by current hormonal status or retrospectively, after 12 successive amenorrhic months. Perimenopause is a year before and a year after menopause. During this period, changes of the frequency and length of menstrual cycle occur, valungs appear, but still without amenorrhic period of 12 months duration. Climacterium is a term related to involutive period of a 10-year duration (5 years before and 5 years after menopausal). Due to lack of estrogen, generalized atrophy of skin and mucosae occurs, together with osteoporosis, atrophy of urogenital tract and changes of cardiovascular system with increased risk of coronary artery disease<sup>4,5</sup>. This is why menopause presents a vulnerable period associated with the development

sarcoidosis and treated at the Institute of Lung Diseases and Tuberculosis of the Clinical Centre of Serbia in Belgrade (referral) and/or at the Department of Lung Diseases and Tuberculosis Kragujevac (regional facility) in the period from January to October 2006. We have retrospectively analyzed the data that were a part of routine diagnostic, therapeutic and follow-up procedures. Apart from the data on patient history and physical examination, we analyzed standard laboratory blood tests and paid a special regard to sarcoidosis activity markers such as serum angiotensin converting enzyme (sACE), serum and 24-hour urine calcium levels, and immunoglobulin E (IgE). Lung function tests and chest radiographs were carefully reviewed – we have used the International classification of sarcoidosis from 1981. The values of some additional tests were also estimated if done in particular cases.

The patients were divided into two groups according to their menstrual cycle status. The group I consisted of 42 women of the average age 43.17 years and regular period, while group II consisted of 35 menopausal women (either spontaneous or after hysterectomy) of the average age of 44.37 years. There was no significant difference in terms of age between the groups (*t*-test,  $p > 0.05$ ). The patients were not under hormonal therapy.

The results were statistically analyzed by adequate methods of descriptive statistics, parametric statistics (*t*-test for two large independent samples) and non-parametric statistics ( $\chi^2$ -test, tables of contingency).

## Results

Sarcoidosis had the acute onset in 24/42 (57.15%) cases in the group I, where five patients had chronic disease and relapse, while 40% of patients of the group II presented with subacute course of the disease (14/35). This highly significant difference is shown in Table 1 ( $p < 0.01$ ).

**Table 1**  
**Clinical course of sarcoidosis in nonmenopausal (group I) and menopausal (group II) women**

Clinical course of sarcoidosis	Group I		Group II		Total	
	n	%	n	%	n	%
Acute	24*	57.15	6	17.14	30	38.96
Subacute	8*	19.05	14	40.00	22	28.58
Chronic	5	11.90	6	17.14	11	14.28
Relapse	5	11.90	9	25.72	14	18.18
Total	42	100.00	35	100.00	77	100.00

\* $p < 0.01$ , group I vs group II ( $\chi^2$  test)

of a variety of chronic and degenerative diseases or worsening of already existing ones. The aim of the study was to investigate if there were significant differences in clinical, radiographic and functional findings as well as therapeutic approach in menopausal female patients with sarcoidosis compared to those who had normal menstrual cycles.

## Methods

The study group consisted of 77 Caucasian women aged 38–54 years (43.71, on average) who were diagnosed

The first stage of the disease was found in 40/77 patients (51.95%) and 28 (66.67%) of them belonged to the group I. In the majority of patients of the group II, radiographic signs of the second stage were found (15/35; 42.86%) compared to 34.28% of the first stage. We found significant differences in frequency of particular stages of the disease between the two groups as shown in Table 2 ( $p < 0.05$ ).

Initial symptoms and signs of acute sarcoidosis such as disturbed general condition, febrile temperature, weakness and fatigue followed by polyarthralgia, dominated among

**Table 2**  
**Stage of sarcoidosis in nonmenopausal (group I) and menopausal (group II) women**

Stage of sarcoidosis	Group I		Group II		Total	
	n	%	n	%	n	%
0			1	2.86	1	1.30
I	28*	66.67	12	34.26	40	51.95
II	8*	19.05	15	42.86	23	29.87
III	6*	14.28	5	14.29	11	14.28
IV			2	5.71	2	2.6
Total	42	100.00	35	100.00	77	100.00

\* $p < 0.05$ , group I vs group II ( $\chi^2$  test)

patients of the group I ( $p < 0.05$ ). The most frequent respiratory symptom found was dry cough (36.36%) while only 7.79% of the patients complained of expectoration. We found hemoptysis as initial sign in one case (Table 3). Thirty patients (38.95%) presented with dyspnea (21 of them experienced it in rest), while chest pain and feeling of retrosternal pressure was found in 16 (20.87%) of them. The frequencies of these symptoms have not significantly differed between the groups ( $p > 0.05$ ). Eighteen (23.37%) of the patients had no general or respiratory symptoms at all, and they were diagnosed sarcoidosis during systematic check ups or clinical

investigations on the occasion of symptoms of other organs such as skin lesions or abnormal laboratory findings. The difference was not significant ( $p > 0.05$ ).

Pulmonary involvement without evidence of extrapulmonary sarcoidosis was found in 11 of the patients – 10 in the group I and one in the group II ( $p < 0.01$ ). Arthritic involvement and erythema nodosum were more frequent in the group I, while specific skin lesions and changes in parenchymal organs were more frequently found in the group II ( $p > 0.05$ ). The sites of extrapulmonary sarcoidosis are shown in Table 4.

**Table 3**  
**Symptoms and signs of sarcoidosis in nonmenopausal (group I) and menopausal (group II) women**

Symptoms and signs	Group I (n = 42)		Group II (n = 35)		Total	
	n	%	n	%	n	%
Febrile status	17**	40.48	7	20.00	24	31.17
Weakness	22	52.38	14	40.00	36	46.75
Fatigue	15	35.71	9	25.71	24	31.17
Sweating	9	21.42	5	14.28	14	18.18
Anorexia	10	23.81	5	14.28	15	19.48
Weight loss	4	9.52	1	2.86	5	6.49
Asymptomatic (general)	3*	7.14	10	28.67	13	16.88
Dry cough	19	45.24	9	25.71	28	36.36
Expectoration	2	4.76	4	11.42	6	7.79
Dyspnea	17	40.47	13	37.14	30	38.96
Wheezing	8	19.05	2	5.71	10	12.99
Chest pain	8	19.05	8	22.84	16	20.78
Asymptomatic (respiratory)	8	19.05	4	11.42	12	15.58

\* $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ , group I vs group II ( $\chi^2$  test)**Table 4**  
**Sarcoidosis extrapulmonary sites affected in nonmenopausal (group I) and menopausal (group II) women**

Sarcoidosis extrapulmonary sites	Group I (n = 42)		Group II (n = 35)		Total (n = 77)	
	n	%	n	%	n	%
Arthicular	22	52.38	16	45.71	36	46.75
Skeletal	5	11.90	10	28.67	15	19.48
Skin	13	30.95	18	51.43	33	42.86
Mucosal	1	2.38	1	2.86	2	2.59
Peripheral lymph nodes	3	7.14	5	14.28	8	10.39
Salivary gland	2	4.76	4	11.42	6	7.79
Tear glands	1	2.38	3	8.57	4	5.19
Eye	2	4.76	5	14.28	7	9.09
Spleen	2	4.76	2	5.71	4	5.19
Liver	3	7.14	10	28.67	13	16.88
Kidney	6	14.28	6	17.14	12	15.58
Heart	3	7.14	5	14.28	8	10.39
Pericardial			2	5.71	2	2.59
None	10*	23.81	1	2.86	11	14.28

\* $p < 0.01$ , group I vs group II ( $\chi^2$  test)



In the majority of the patients (53/77; 68.33%) physical findings were normal as well as the findings in particular groups (group I: 76.19%; group II: 60%;  $p > 0.05$ ).

Lung function tests were normal in almost half of the patients (49.36%) when it comes to spirometry parameters. Eleven (14.28%) of the patients had obstructive ventilation disturbance, and the most frequent finding was decreased forced expiratory flow of the small ventilation pathways registered in 19 patients. In this term, no difference between the groups was found. Values of transfer factor and diffusion coefficient for carbon monoxide single breath (DCOSB) were within normal limits in 28 (36.36%) of the patients. Abnormal values of both diffusing capacity lung transfer factor/coefficient of diffusion (D/VA) and DCOSB were found in 49.36%, while in eight (10.39%) only DCOSB, and in three (3.89%) D/VA decrease was registered ( $p > 0.05$ ). Four patients of the group II had gas exchange disturbances and two of them suffered from partial respiratory insufficiency.

We found significantly different frequency in 24-hour urine calcium levels: 23 (29.87%) in the group I and 14 (42.86%) in the group II ( $p < 0.05$ ). Increased levels of sACE were found in 23 (29.87%) of the patients with similar frequencies of the finding in both groups ( $p > 0.05$ ). Equal numbers of patients in each of the groups had decreased sIgE levels – 32 (41.56%) patients in total.

The therapeutic approach consisted of follow-up of spontaneous remission in 11 patients (14.28%); application of methylprednisolon orally in 43 (55.84%) patients with majority of them in the group I, and in 23 (29.88%) patients methotrexate was needed to achieve satisfactory regression (the vast majority of them belonged to the group II). The details and significance of the differences found are shown in the Table 5.

Acute onset of the disease, registered in 38.96% of the cases, was most frequently associated with impaired general condition and polyarthralgia, and the majority of the women belonged to the premenopausal group. We found one or more symptoms or signs of impaired general condition in 92.86% and 71.33% women both in the group I and the group II, respectively; the difference was significant. Febrile temperature, weakness and malaise were most frequently present. We found sweating in not more than 16/77 patients, although vasomotor disturbances have been known as frequent in climacteric having been reported in 4/10 women older than 40 years<sup>7</sup>. However, respiratory symptoms frequency has not differed between our premenopausal and menopausal patients.

Sarcoidosis usually has a favourable diseases outcome, especially in younger women with acute onset, erythema nodosum and polyarthralgia. As the first sign of the disease, erythema nodosum could be found in 15–34% of sarcoidosis patients, especially those in generative period, and in women during pregnancy or lactation, appointing to hormonal activity as a possible etiological cofactor<sup>8,9</sup>. Not rarely, it is associated with radiographic finding of BHL, and, if there is no evidence of extrapulmonary involvement, therapy is not necessary. In the majority of the cases, relapses do not occur even without treatment.

Sarcoidosis mortality is generally low except for Scandinavian countries. Causes of the lethal outcome are usually extrapulmonary site involvement such as myocardial and central nervous system sarcoidosis as well as renal insufficiency due to nephrocalcinosis and respiratory insufficiency accompanied by chronic *cor pulmonale*. Pulmonary complications (pneumothorax, embolism, aspergillosis) appear less frequently<sup>10</sup>. Extrapulmonary sites affected in our patients included myocardium in eight cases (in two of them also

**Table 5**  
**Therapy of sarcoidosis in non menopausal (group I) and menopausal (group II) women**

Therapy	Group I		Group II		Total	
	n	%	n	%	n	%
Null	8*	19.05	3	8.57	11	14.28
Methyl-prednisolon	28*	66.67	15	42.85	43	55.84
Methotrexate	6*	14.28	17	48.58	23	29.88
Total	19.05	100.00	35	100.00	77	100.00

\* $p < 0.01$ , group I vs group II ( $\chi^2$  test)

## Discussion

The results of our study showed important differences in several variables observed between the two groups of patients but also a few similarities. About half of our patients were in the first evolutive stage of sarcoidosis and this stage was more frequent in the patients with regular period (66.67%). The average age of menopausal women in the western world is 51 years (range 39–59)<sup>6</sup>. The participants in our study were of similar age range (38–54 years). We have included only one woman with sarcoidosis with early menopause in the age of 38 years, while the other woman had a regular period in her age of 54 when sarcoidosis was diagnosed.

pericardium was affected), and kidney in 12 cases. We did not find neurosarcoidosis in a single patient.

Specific skin lesions, which represent a bad prognostic sign, were found in 33 patients and 18 of them were menopausal (group II). In the course of climacteric, atrophy of both skin and mucosa appear and that is why a variety of sensations like tongue burning, dry mouth, taste changes, decreased tears production, etc. may occur. Similar symptoms could be seen in sarcoidosis due to involvement of salivary and tear glands<sup>11</sup>.

We found skeletal lesions in 28.67% menopausal women (group II) and in 11.90% in the group with a still normal menstrual cycle. A certain number of healthy women complain of small joints pain or periarticular pain during

pre- or postmenopausal period. Both physical and radiographic examinations are not good enough to reveal any pathological process in bones and/or joints<sup>12, 13</sup>. Musculo-skeletal system is affected in a third of sarcoidosis patients and the changes are most frequently located in phalanges of the hands and feet, foot joint, elbow, knee, and rarely in skull, ilium, ribs or sternum. Cystic changes predominate, rarely osteolytic lesions appear, or, sometimes, a loss of trabecular structure may be found. All these lesions are usually asymptomatic. When the process develops to synovitis, signs of arthritis appear, and the process usually affects larger joints<sup>5</sup>. In 30–50% of sarcoidosis patients painless muscular granulomas are present, while symptomatic muscular lesions are very rare. However, when symptomatic, they could be found more often in women and may represent the only manifestation of the disease<sup>14</sup>.

Lung function testing in sarcoidosis is very important, especially in patients with parenchymal lesions. Apart from basic spirometry, it includes measuring of lung diffusing capacity, lung compliance and respiratory gas analysis. Vital capacity decrease, which indicates restrictive pattern of ventilation disturbance, represents the first functional impairment described in sarcoidosis. Although it has been known for a long time that disturbances of diffusion and ventilation obstruction (first of all in small respiratory pathways) were more frequent, sarcoidosis is still categorized into the group of restrictive pulmonary diseases<sup>15–17</sup>. Bronchial obstruction may be a consequence of endobronchial lesions, seen in 50% of sarcoidosis patients in the stage I of the disease, and also a sign of bronchial hyperreactivity, evidenced in sarcoidosis patients – non smokers with changes in bronchial mucosa<sup>18, 19</sup>. Lung function testing in our patients has not revealed significant difference in terms of frequency, type or severity of ventilation disturbances. Measuring of transfer factor is important step since impairment of diffusion is the most frequent functional disturbance in sarcoidosis. In these patients, decreased diffusion coefficient is registered more frequently than lung transfer factor<sup>20</sup>. We found abnormal values of diffusion parameters in 63.64% of the patients but without significant difference between menopausal and premenopausal women.

Dynamics of the disease, remissions, exacerbations, as well as response to therapy could be all better assessed by following up the level of markers of sarcoidosis activity. Hypercalcaemia and hypercalciuria are considered pathognomonic for sarcoidosis. They appear as a consequence of increased level of active metabolite of vitamin-D<sub>3</sub>, calcipherol, or 1.25 dihydroxy-D<sub>3</sub> generated extrarenally. That is why hypercalciuria may also occur in other granulomatous diseases and in sarcoid-like syndromes. Increased level of 1.25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> may cause marked somnolence, fatigue and other symptoms such as pain in joints and muscles, and appearance of respiratory symptoms. Patients that suffer from sarcoidosis may have significantly increased levels of 1.25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> during summer months. That is the major reason for their frequent complains presented by skin manifestations and polyarthralgia during summer<sup>21, 22</sup>.

Levels of sACE are reported to be increased in 50–80% of sarcoidosis patients. Due to its presence on the surface of

endothelial capillary cells and macrophages of the epitheloid granulomas, high sACE concentrations are found most frequently in the patients with intrathoracic sarcoidosis<sup>9</sup>. A positive correlation has been proved between sACE level and radiographic presentation of the degree of sarcoidosis extensiveness but this correlation existed only in disseminated forms of the disease. Increased sACE levels also correlated well with hypercalcaemia and hypercalciuria<sup>23</sup>.

Estimation both of prognosis and decision on therapy approach or leaving a patient on spontaneous regression and follow-up, always include careful evaluation of clinical, radiographic and biochemical findings together with markers of sarcoidosis activity. Lung function tests are very important in this process, as well<sup>24</sup>. Importance of measuring level of IgE in order to predict prognosis of the disease has been particularly highlighted during recent years since low IgE level may speak in favor of chronic course of the disease. We found lower IgE levels in the same proportion of the cases in both the analyzed groups.

Indicators of favorable prognosis and possibilities of spontaneous remission are: clinical criteria, which include typical clinical presentation of acute sarcoidosis, first of all the appearance of erythema nodosum, polyarthralgia and general symptoms; radiographic criteria, which include a finding of symmetric BHL and pulmonary involvement only, *i.e.* without an evidence of dissemination that lead to extrapulmonary disease; normal lung function and normal values of markers of sarcoidosis. With regard to the latter, we would like to highlight again the importance of measuring lung transfer factor because standard spirometry gives an estimation of pulmonary function based on anatomical lung volumes. It does not give an estimation of physiological function which may be affected by fibrosis.

Therapy for sarcoidosis is empirical. It is usually based on systemic corticosteroids, which are effective for granulomatous changes, including endobronchial ones, and their immunologic and metabolic products. It is initiated when systemic symptoms or pulmonary function deterioration occur. Disadvantage of this therapy is lack of full effect on fibrous pulmonary lesions<sup>25</sup>.

In our study, prednisone was administered in a dose of 40 mg/daily in the initial phase, in the majority of the patients. Our decision to start immunosuppressive therapy was based on the presence of BHL and extrapulmonary manifestations; radiographic presentation of stage II or III, or atypical stage I of the disease; lung function disturbance; increased biochemical markers of sarcoidosis activity; chronic course or relapse of the disease.

The following studies show concordant approach: a two-year follow-up has shown that spontaneous remission appeared in patients with slight impairment of lung function and discrete symptoms of the disease; radiographic progression together with appearance of numerous symptoms and functional disturbances required starting the therapy, most frequently corticosteroid; immediate treatment of pulmonary stage II(-III) sarcoidosis, but not stage I disease has improved a 5-year prognosis with regard to lung function variables in a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study<sup>26–29</sup>.

In the case of corticoreistance or contraindications for administering corticosteroids, synthetic antimalarics and cytostatics are recommended, most frequently methotrexate<sup>30, 31</sup>.

Incidence rate of sarcoidosis in our local settings is about 1.8/100.000 population<sup>32</sup>. However, the fact that diagnostic procedure, treatment and follow up in our study group were performed in the national referral and regional facilities, made it possible to obtain a sufficient number of patients together with all the relevant parametres needed to meet the primary objectives of the study. On the other hand, being a retrospective one, our study has limitations and one of them is a lack of possibility to include some additional parameters, which were not a part of routine practice like hormonal level investigation. The results of our study indicate that it might be important to reveal a possible role of estro-

gen plasma level in sarcoidosis appearance and its influence on the course of the disease.

### Conclusion

Menopausal women represent a group of patients that require more attention not only in diagnostic procedures for sarcoidosis, which should be particularly focused on possible extrapulmonary sites involvement and their complications, but also in terms of therapy and follow-up. Adequate initial treatment may lead to improvement of lung function, better prognosis, and prevention of unfavourable course of the disease and, thus, quality of life improvement. The results of our study suggest that more studies are needed to reveal the significance of estrogen and other hormonal influences in sarcoidosis development and the course of the disease.

### R E F E R E N C E S

- Gupta SK. Sarcoidosis: a journey through 50 years. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2002; 44(4): 247–53.
- Mañá J, Gómez-Vaquero C, Montero A, Salazar A, Marcoval J, Valverde J, et al. Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med* 1999; 107(3): 240–5.
- Neumann G, Rasmussen KL, Olesen H. Premenopausal metrorrhagia as a symptom of sarcoidosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 104(2): 171–3.
- Oldenhave A, Netelenbos C. Pathogenesis of climacteric complaints: ready for the change. *Lancet* 1994; 343: 649–53.
- Sipahi S, Tuzun S, Ozaras R, Calis HT, Ozaras N, Tuzun F, et al. Bone mineral density in women with sarcoidosis. *J Bone Miner Metab* 2004; 22(1): 48–52.
- Oldenhave A, Jaszmann LJ, Haspels AA, Everaerd WT. Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(3 Pt 1): 772–80.
- Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, Nygaard I, Williams RS, McGovern PG, et al. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the womens Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1063–73.
- Lofgren S, Lundback H. The bilateral hilar lymphoma syndrome: a study of the relation in the age and sex in 212 cases. *Acta Med Scand* 1952; 142: 259–64.
- Belfer MH, Stevens RW. Sarcoidosis: a primary care review. *Am Fam Physician* 1999; 60(3): 763–4.
- Andrena JL, Compbell TC, Rocklin RE. Familial sarcoidosis: clinical, immunologic and genetic features of an unusual variant. Sarcoidosis and other granulomatous disorders. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1988. p. 291–7.
- Sauvezie B, Tournadre A, Chamard C, Dubost JJ. Secondary Gougerot-Sjogren syndrome. *Rev Prat* 2001; 51(2): 171–6. (French)
- Leusden H. Hot flushes and mood changes. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 33–6.
- McKinlay SM, Brambilla DJ. The normal menopause transition. *Am J Hum Biol* 1993; 4: 37–46.
- Zisman DA, Biermann JS, Martinez FJ, Devaney KO, Lynch JP 3rd. Sarcoidosis presenting as a tumorlike muscular lesion. Case report and review of the literature. *Medicine* 1999; 78(2): 112–22.
- Kaneko K, Sharma OP. Airway obstruction in pulmonary sarcoidosis. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1977; 13(2): 231–40.
- Eufimenskii VO, Borisov SE. Functional diagnostics in the estimation of a complicated course of lung sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997; 14(1): 96–9.
- Bogorodskaja EM, Eufim'evskii VO, Borisov SE. Respiratory mechanics in patients with stage III pulmonary sarcoidosis and idiopathic fibrosing alveolitis: similarities and differences. *Probl Tuberk Bolezn Legk* 2006; 4: 41–5. (Russian)
- Pesola GR, Kurdi M, Olibrice M. Endobronchial sarcoidosis and hyperreactive airways disease. *Chest* 2002; 121(6): 2081.
- Lavergne F, Clerici C, Sadoun D, Brauner M, Battesti JP, Valeyre D. Airway obstruction in bronchial sarcoidosis: outcome with treatment. *Chest* 1999; 116(5): 1194–9.
- Milosković V. The influence of immunosuppressive therapy on lung function in patients with pulmonary sarcoidosis [thesis]. Kragujevac: University; 2002. (Serbian)
- Barnor MH, Al-Mermar A, Spring M. Steroid responsive hyper-vitaminosis D due to sarcoid myopathy. *Endocrine Abstracts* 2003; 5: 35.
- Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1224–34.
- Mihailović-Vučinić V. Sarcoidosis. Belgrade: Infohome; 2000. (Serbian)
- ATS/ERS/WASOG statement on saroidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 149–73.
- Vahyire D. Treatment of sarcoidosis. *Rev Prat* 1994; 44(15): 2059–63. (French)
- Johns CJ, Michele TM. The clinical management of sarcoidosis: a 50 year experience at the Johns Hopkins Hospital. *Medicine* 1999; 78(2): 65–111.
- Sharma OP, Maheshwari A, Thaker K. Myocardial sarcoidosis. *Chest* 1993; 103: 253–8.
- Vasić N, Djurić O, Pešut D, Krstić S. Myocardial sarcoidosis – a case report. *Pneumon* 1993; 31(3–4): 193–7.
- Pietinalho A, Tukiainen P, Haahntela T, Persson T, Selroos O. Finnish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5 year pulmonary function. *Chest* 2002; 121(1): 24–31.
- Baubman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diff Lung Dis* 2000; 17(1): 60–6.
- Baubman RP, Lower EE. Therapy for sarcoidosis. In: Drent M, Costabel U, editors. *Sarcoidosis*. *Eur Respir Mon* 2005; 32(10): 301–16.
- Pešut D. The role of central register in sarcoidosis control and research in Serbia and Montenegro. *Med Pregl* 2005; 58(suppl 1): 7–10. (Serbian)

The paper received on December 24, 2008.

Accepted on March 24, 2009.



## Povezanost histopatoloških karakteristika karcinoma usne sa progresijom bolesti

### Correlation between disease progression and histopathologic criteria of the lip squamous cell carcinoma

Mileta Golubović\*, Bogdan Ašanin\*, Drago Jelovac†, Milan Petrović†, Marija Antunović\*

\*Medicinski fakultet, Klinički centar Crne Gore, Centar za patologiju i sudsku medicinu, Podgorica, Crna Gora; †Stomatološki fakultet, Klinika za maksilofacijalnu hirurgiju, Beograd, Srbija

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Planocelularni karcinom (PCC) je najčešće maligno oboljenje usne. Prema epidemiološkim podacima, u našoj populaciji skoro polovina (45%) PCC sluzokože usne duplje zahvata i donju i gornju usnu. Cilj ovog rada bio je utvrđivanje prognostičkog značaja histopatoloških karakteristika PCC usne: histološkog gradusa, nuklearnog gradusa i veličine tumora za pojavu recidiva bolesti i metastaza u regionalnim limfnim čvorovima. **Metode.** U retrospektivno-prospektivnoj studiji analizirano je 70 bolesnika sa PCC donje i gornje usne, dijagnostikovanih u periodu od 2002. do 2006. godine u Klinici za maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Crne Gore. Podaci o lokalizaciji neoplazmi, životnom dobu i polu bolesnika, kao i o histopatološkim karakteristikama neoplazmi uzeti su iz uputnika za histopatološki pregled. Tokom tri godine, na redovnim postoperativnim kliničkim kontrolama, registrovana je eventualna pojava recidiva i/ili metastatske bolesti. **Rezultati.** Veličina tumora se statistički značajno razlikovala između ispitanika sa i bez recidiva bolesti ( $p = 0,027$ ). Logističkom regresionom analizom utvrđeno je da je veličina tumora bila statistički značajan faktor ( $p = 0,011$ ,  $R = 0,186$ ) za pojavu metastaza u regionalnim limfnim čvorovima. Relativni rizik [exp (B)] od pojave metastaze u regionalnim limfnim čvorovima u odnosu na veličinu tumora iznosio je 2,807. **Zaključak.** Histološki i nuklearni gradusi tumora nisu prognostički faktori pojave recidiva i metastatske bolesti PCC usne. Veličina tumora predstavlja prognostički faktor za pojavu recidiva i regionalnih metastaza PCC usne, tj. faktor koji omogućava podjelu bolesnika sa karcinomom usne u grupu sa većim, odnosno manjim rizikom od pojave recidiva i/ili metastatske bolesti. Prema našim rezultatima, sa povećanjem veličine PCC usne iznad 2 cm rizik od pojave regionalnih metastaza povećava se 2,8 puta.

#### Cljučne reči:

usna, neoplazme; karcinom skvamoznih ćelija; neoplazme, određivanje stadijuma; bolest, progresija; neoplazme, metastaze; faktori rizika; histološke tehnike.

#### Abstract

**Background/Aim.** The most common malignancy of the lip is squamous cell carcinoma (SCC). In our population, according to epidemiological data, almost a half of all (45%) SCC of oral mucous tissue spreads over the lower and upper lip. The aim of this study was to estimate prognostic importance of histopathologic characteristics – histologic grade, nuclear grade and tumor size in relation to the appearance of lymph node metastases and relapse in SCC of the lip. **Methods.** In the retrospective-prospective study 70 cases of lower and upper lip SCC were analyzed. They were diagnosed from 2002 to 2006 in the Clinic of Maxillofacial Surgery, Clinical Center of Montenegro. The data about localization of the carcinomas, histopathologic characteristics and lymph node status were taken from medical files of the patients. The patients were followed up in a 3-year period and the disease relapse or/and metastatic disease appearance were registered. **Results.** There was statistically significant difference in tumor size among the patients with and without disease relapse ( $p = 0.027$ ). Logistic regression analysis showed that the tumor size is a statistically significant factor ( $R = 0.186$ ;  $p = 0.011$ ) for the appearance of regional lymph node metastases. Relative risk [exp (B)] for the appearance of regional lymph node metastases in relation to tumor size was 2.807. **Conclusion.** Histologic and nuclear grade of lip SCC are not prognostic factors for the appearance of the disease relapse and regional lymph node metastases. Tumor size is a predictive factor of the relapse appearance, as well as for lymph node metastases appearance. In clinical practice, tumor size is a factor that classifies patients with lip SCC into the groups of higher and smaller risk of relapse appearance and for lymph node metastases appearance. Our results suggest that, risk for lymph node metastases appearance increases 2.8 times with increasing of the tumor size over 2 cm in diameter.

#### Key words:

lip neoplasms; neoplasms squamous cell; neoplasm staging; disease progression; neoplasm metastasis; risk factors; histological techniques.

## Uvod

Oralni karcinom čini 2–5% svih karcinoma. Planocelularni karcinom (PCC) oralne sluzokože obuhvata 85–95% svih malignih tumora usne duplje<sup>1</sup>. Epidemiološka ispitivanja mnogobrojnih autora pokazuju da se PCC oralne sluzokože najčešće javlja kod bolesnika muškog pola, u šestoj i sedmoj deceniji života i da je najčešće lokalizovan na jeziku, podu usta i donjoj usni<sup>2</sup>. Karcinom usne čini 2–42% svih karcinoma usne duplje<sup>3–5</sup>. Iako mnogi autori predio usana smatraju entitetom izdvojenim iz oralne šupljine, zbog embrionalnog porekla i histološke građe (kao oralni epitel), karcinomi usana su svrstani među oralne karcinome<sup>6</sup>.

Histopatološke (mikroskopske) osobine PCC obuhvataju histološki gradus (HG), nuklearni gradus (NG) i veličinu tumora (T). Histološki gradus tumora označava stepen diferencijacije i broj mitozu tumorskih ćelija i u skladu je sa agresivnošću tumora. Međunarodno udruženje protiv karcinoma<sup>7</sup> (UICC) izvršilo je 2002. godine podelu PCC u odnosu na HG: G1 – dobro diferentovani PCC, G2 – srednje diferentovani PCC, G3 – loše diferentovani PCC. Nuklearni gradus je još jedan parametar koji ukazuje na stepen ćelijske malignosti, a zasniva se na određivanju morfološke izmenjenosti jedra maligne ćelije u odnosu na nepromenjenju ćeliju. Definiše se kao nizak (Ng1) – srednji (Ng2) i visok NG (Ng3). Prema TNM klasifikaciji<sup>7,8</sup> T je definisana kao: Tx – primarni tumor ne može da se utvrdi; T0 – nema primarnog tumora, Tis – karcinom *in situ*, T1 – tumor veličine do 2 cm; T2 – tumor veličine 2–4 cm; T3 – tumor veći od 4 cm i T4 – tumor infiltruje okolna tkiva (kost, nerve, pod usta, kožu lica).

S obzirom na učestalost PCC sluzokože usne duplje, cilj ove studije bio je utvrđivanje stepena povezanosti histopatoloških karakteristika karcinoma usne sa pokazateljima progresije bolesti, odnosno recidivom i metastazama u regionalnim limfnim čvorovima vrata.

## Metode

Retrospektivno-prospektivnom studijom obuhvaćeno je 70 bolesnika koji su operisani zbog PCC donje i gornje usne u Klinici za maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Crne Gore u periodu od decembra 2002. do januara 2006. godine. Kategorije T i NG kao i stadijum bolesti, izraženi su prema klasifikaciji Međunarodnog udruženja za borbu protiv karcinoma (*International Union against Cancer*, 1997, dodatak iz 2002.)<sup>8,9</sup>. Podaci o lokalizaciji neoplazmi, starosti i polu bolesnika, kao i o mikroskopskim karakteristikama neoplazmi (HG, NG, T) prikupljeni su iz uputnica za histopatološki pregled. Mikroskopskom (histopatološkom) verifikacijom utvrđeno je da su svi karcinomi bili kompletno odstranjeni, tj. resekcione ivice su bile negativne. Svi bolesnici praćeni su tri godine. Na redovnim postoperativnim kliničkim kontrolama registrovana je pojava recidiva i/ili metastatske bolesti.

Statistička obrada podataka vršena je u programskom paketu SPSS 8.0 i PASS 6.0 za Windows. Za evidenciju podataka prikupljenih u toku istraživanja korišćeni su posebno dizajnirani istraživački kartoni. Za formiranje baza podataka korišćen je Exel. Za obradu rezultata istraživanja korišćene su

metode deskriptivne statistike (srednja vrednost, standardna devijacija, minimalna i maksimalna vrednost) i poređenje međugrupnih razlika [testovi frekvencije ( $\chi^2$  i Wilcoxon test)].

Nivo značajnosti 0,05 prihvaćen je za sve statističke testove.

Univarijantnim regresionim modelom ispitivan je pojedinačni uticaj svakog faktora na posmatrani rezultat. Multivarijantnim regresionim modelom izdvojeni su faktori čiji uticaj na rezultat nije zavisio od prisustva drugih postojećih faktora. Univarijantnom i multivarijantnom regresionom analizom izračunavan je i relativni rizik kao „mera povezanosti mogućeg uzroka i očekivane posledice” [exp (B)].

## Rezultati

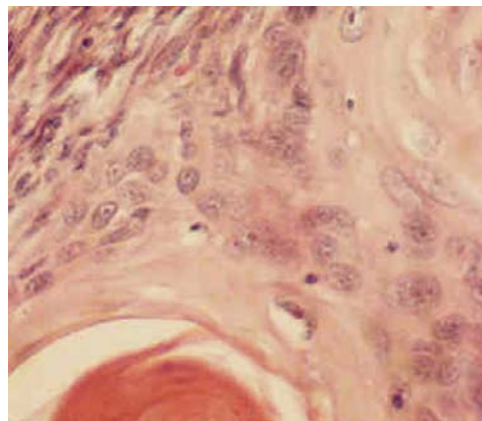
U Klinici za maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Crne Gore, u periodu od 2003. do 2008. godine, lečena su ukupno 194 bolesnika sa dijagnozom PCC sluzokože usne duplje. Skoro polovina, tj. 87 (45%) planocelularnih karcinoma kod tih bolesnika bilo je lokalizovano na donjoj i gornjoj usni (slika 1).



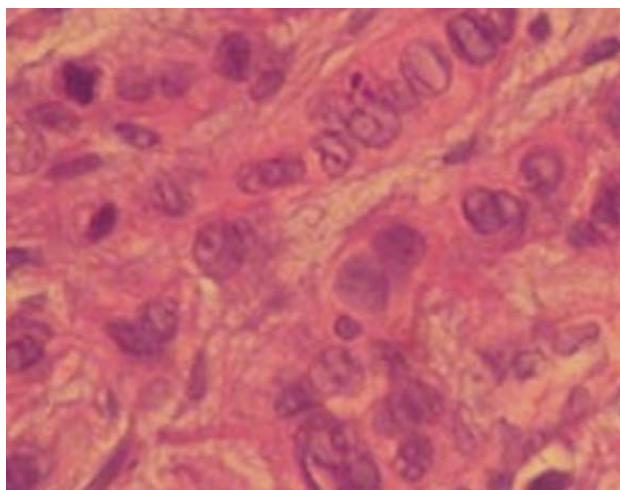
Sl. 1 – Planocelularni karcinom donje usne

Našim ispitivanjem obuhvaćeno je 70 bolesnika sa PCC gornje i donje usne, operisanih od 2003. do januara 2006. godine.

Glavne kliničko-patološke karakteristike bolesnika prikazane su u tabeli 1, a histološki nalaz dobro i loše diferentovanog PCC usne na slikama 2 i 3.



Sl. 2 – Dobro diferentovan planocelularni karcinom usne (hematoksilin-eozin  $\times 250$ )



Sl. 3 – Loše diferentovan planocelularni karcinom usne (hematoksilin – eozin  $\times 250$ )

Odnos između analiziranih kliničko-patoloških parametara i pojave recidiva bolesti prikazan je u tabeli 2.

Veličina tumora statistički značajno se razlikovala između ispitanika sa i bez recidiva ( $\chi^2$  test;  $p = 0,027$ ). Ispitanici sa recidivom imali su veće tumore.

Univarijantnim regresionim modelom ispitivan je uticaj svakog pojedinačnog faktora na posmatrani ishod, tj. pojavu recidiva. U univarijantnom modelu kao statistički značajan faktor izdvojila se veličina tumora. Isti rezultat dobijen je i u multivarijantnom modelu. U tabeli 3 prikazani su rezultati univarijantne logističke regresije, korišćene za analizu uticaja praćenih faktora rizika na prisustvo recidiva bolesti.

Odnos između kliničko-patoloških parametara i stanja regionalnih limfnih čvorova prikazan je u tabeli 4. Uočena je statistički značajna razlika u veličini tumora između ispitanika sa različitim nodalnim statusom ( $\chi^2$  test;  $p = 0,012$ ). Ispitanici sa pojavom regionalnih metastaza imali su veće tumore.

Tabela 1

Kliničko-patološke odlike bolesnika sa tumorom gornje i donje usne

Parametri	Bolesnici (n = 70)	
	n	%
Životno doba (godine)		
raspon	39–86	
$\bar{x} \pm SD$	67,61 $\pm$ 10,72	
Pol		
muški	54	77,1
ženski	16	22,9
Lokalizacija		
donja usna	64	91,4
gornja usna	6	8,6
Histološki gradus		
dobro diferentovan	53	75,7
srednje diferentovan	15	21,4
loše diferentovan	2	2,9
Nuklearni gradus		
nizak	34	48,6
srednji	33	47,1
visok	3	4,3
Veličina tumora		
do 2 cm	49	70
od 2 do 4 cm	14	20
veći od 4 cm	4	5,7
infiltruje okolna tkiva	3	4,3
Nodalni status		
N0	63	90
N1	4	5,7
N2b	2	2,9
N2c	1	1,4
Prisustvo recidiva		
da	10	14,3
ne	60	85,7
Stadijum bolesti*		
I	46	65,7
II	12	17,1
IIIa	2	2,9
IIIb	4	5,7
IVa	2	2,9
IVb	4	5,7

NO – nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima; N1 – metastaze u jednom limfnom čvoru na strani primarnog tumora,  $\leq 3$  cm u najvećem premeru; N2b – multiple metastaze u limfnim čvorovima na strani primarnog tumora,  $\leq 6$  cm u najvećem premeru; N2c – metastaze u limfnim čvorovima obostrano ili sa suprotne strane,  $\leq 6$  cm u najvećoj dimenziji.

\*I–II – rani stadijumi; III–IV – uznapredovali karcinom.

Tabela 2

## Recidiv bolesti i kliničko-patološke odlike obolelih od planocelularnog karcinoma usne

Parametri	Recidiv bolesti		p
	da	ne	
Starost bolesnika (godine) ( $\bar{x} \pm SD$ )	69,30 $\pm$ 11,64	67,33 $\pm$ 10,64	
Pol bolesnika [n (%)]			
muškarci	8 (80)	46 (76,7)	
žene	2 (20)	14 (23,3)	
Lokalizacija tumora [n (%)]			
donja usna	8 (80)	56 (93,3)	
gornja usna	2 (20)	4 (6,7)	
Histološki gradus tumora [n (%)]			
dobro diferentovan	7 (70)	46 (76,7)	
srednje diferentovan	3 (30)	12 (20)	
loše diferentovan	0 (0)	2 (3,3)	
Nuklearni gradus tumora [n (%)]			
nizak	5 (50)	29 (48,3)	
srednji	5 (50)	28 (46,7)	
visok	0 (0)	3 (5)	
Veličina tumora [n (%)]			
T1	4 (40)	45 (75)	0,027*
T2	3(30)	11 (18,3)	
T3	1 (10)	3 (5)	
T4	2 (20)	1 (1,7)	

\*statistički značajna razlika

T1 – do 2 cm; T2 – od 2 do 4 cm; T3 – veći od 4 cm; T4 – infiltruje okolna tkiva

Tabela 3

## Rezultati univarijantne logističke regresije korišćene za analizu uticaja praćenih faktora rizika od prisustva recidiva bolesti

Parametri	Koeficijent regresije	exp (B) = relativni rizik	p
Pol	0,001	1,217	
Starost	0,008	0,982	
Lokalizacija	0,039	0,286	
Histološki gradus	0,001	0,882	
Nuklearni gradus	0,003	1,227	
Veličina tumora	0,157	0,393	0,012*

\*statistički značajna razlika

exp (B) – mera povezanosti mogućeg uzroka i očekivane posledice

Tabela 4

## Stanje regionalnih limfnih čvorova u funkciji kliničkih i patoloških parametara

Parametri	Nodalni status		p
	N0	N1 + N2b + N2c	
Starost (godine) ( $\bar{x} \pm SD$ )	67,15 $\pm$ 10,99	71,57 $\pm$ 8,56	
Pol [n (%)]			
muškarci	49 (77,8)	6 (85,7)	
žene	14 (22,2)	1 (14,3)	
Lokalizacija			
donja usna	58 (92,1)	6 (85,7)	
gornja usna	5 (7,9)	1 (14,3)	
Histološki gradus [n (%)]			
dobro diferentovan	49 (77,8)	4 (57,1)	
srednje diferentovan	12 (19)	3 (42,9)	
loše diferentovan	2 (3,2)	0 (0)	
Nuklearni gradus [n (%)]			
nizak	30 (47,6)	4 (57,1)	
srednji	31 (49,2)	2 (28,6)	
visok	2 (3,2)	1 (14,3)	
Veličina tumora			
T1	47 (74,6)	2 (28,6)	0,012*
T2	12 (19)	2 (28,6)	
T3	2 (3,2)	2 (28,6)	
T4	2 (3,2)	1 (14,2)	

\*statistički značajna razlika

T1 – do 2 cm; T2 – od 2 do 4 cm; T3 – veći od 4 cm; T4 – infiltruje okolna tkiva

N0 – bez regionalnih metastaza; N1, N2b, N2c – prisutne metastaze, jednostrano ili obostrano u zavisnosti od stadijuma, različite veličine

Univarijantnim regresionim modelom ispitivan je uticaj svih analiziranih faktora i na pojavu regionalnih metastaza, kao statistički značajan faktor izdvojila veličina tumora. S obzirom da je to bio jedini statistički značajan faktor u univarijantnom modelu on je korišćen za analizu i u multivarijantnom modelu pa je i ovim modelom dobijen isti rezultat kao i univarijantnim modelom. Isti rezultati bili su i u multivarijantnom modelu, pošto je u ovom modelu jedini analizirani faktor bio veličina tumora. Rezultate univarijantne logističke regresije, korišćene za analizu uticaja praćenih faktora rizika od prisustva regionalnih metastaza prikazuje tabela 5.

kao statistički značajan faktor izdvojena je veličina tumora (tabela 2). Ispitanici sa recidivom imali su veće tumore. Ovakav rezultat u skladu je sa nalazima autora<sup>24</sup> prema kojima su faktori koji dovode do nastanka lokalnog recidiva oralnog PCC: veličina primarnog tumora (što je veći T status, češće nastaju recidivi bolesti), invazija tumorskog tkiva prema dubljim strukturama i pozitivne margine hirurški resecciranog primarnog tumora utvrđene patohistološkom analizom.

Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima nisu nađene kod 90% bolesnika sa karcinomom usne što je nešto veći

Tabela 5

**Rezultati univarijantne logističke regresije korišćene za analizu uticaja, praćenih faktora rizika na prisustvo regionalnih metastaza**

Posmatrani parametri	Koeficijent regresije	Relativni rizik exp (B) = relativni rizik	p
Pol	0,008	0,572	
Starost	0,035	1,045	
Lokalizacija	0,008	1,900	
Histološki gradus	0,019	1,750	
Nuklearni gradus	0,000	1,021	
Veličina tumora	1,186	2,807	0,011*

\*statistički značajna razlika

exp (B) – mera povezanosti mogućeg uzroka i očekivane posledice

### Diskusija

Većina PCC glave i vrata javlja se kod muškaraca starijih od 50 godina<sup>10</sup>. U našoj studiji, prosečno životno doba svih bolesnika iznosilo je 67,61 godina, što je u skladu sa analizama drugih autora<sup>11-15</sup>. Pre četrdesete godine života bolest se javlja samo sporadično, a to je potvrđeno i našom studijom u kojoj je samo jedan bolesnik bio mlađi od 40 godina, što je značajno drugačije u odnosu na neke druge delove sveta gde je incidencija obolevanja od oralnog karcinoma u populaciji mlađoj od 40 godina značajno veća (i do 40%)<sup>16,17</sup>.

Incidencija PCC usne bila je daleko veća kod bolesnika muškog pola (77,1%), a odnos polova u našoj grupi bolesnika bio je 3,37 : 1, što je nalaz i većih epidemioloških studija<sup>11,12,18,19</sup>. Slični rezultati dobijeni su i u studiji<sup>20</sup> na bolesnicima srpske populacije, u kojoj je od ukupno 403 bolesnika 78% (360) bilo muškog pola. Podaci iz studije Vukadinovića i sar.<sup>21</sup>, takođe, sprovedenoj na grupi ispitanika srpske populacije od 1991. do 2000. godine, pokazuju da je od 223 bolesnika 186 (83,4%) bilo muškog pola.

Osnovne histopatološke karakteristike analiziranih PCC usne uglavnom su u skladu sa podacima iz literature<sup>11</sup>. Kod 75,7% bolesnika PCC usne bio je dobro diferentovan karcinom, najčešće niskog (48,6%) i srednjeg NG (47,1%). Određivanje HG i NG prilično je subjektivno, a i kriterijumi za procenu stepena diferencijacije su različiti što objašnjava velike razlike u histopatološkoj interpretaciji među pojedinim autorima<sup>12,22,23</sup>. U stadijumu I bilo je 65,7%, a u stadijumu II ispitanih 17,1% bolesnika, dok je u stadijumu III i IV bilo po 8,6% bolesnika. Veličina primarnog tumora približno je odgovarala stadijumu bolesti (T1 = 70%, T2 = 20%).

Ispitujući uticaj histopatoloških kriterijuma (HG, NG, T) na pojavu recidiva karcinoma usne, u ovom istraživanju

procenat u odnosu na rezultate drugih autora<sup>22,23</sup>. Slični rezultati dobijeni su i za vrednosti N1 i N2b i N2c<sup>22,23</sup>. Većina podataka u literaturi ukazuje na povezanost veličine primarnog tumora i postojanja metastaza u regionalnim limfnim čvorovima<sup>24-29</sup>. Prema nalazima Everett i sar.<sup>10</sup> koji se odnose na karcinom usne duplje, nijedan bolesnik sa primarnim tumorom T1 nije imao metastaze u regionalnim limfnim čvorovima, dok je 30% bolesnika sa tumorom T4 imalo metastaze u kontralateralnim limfnim čvorovima. Naši rezultati potvrdili su nalaze ovih autora, tj. uočena je statistički značajna razlika u T između ispitanika sa različitim nodalnim statusom ( $p = 0,012$ ). Utvrđeno je da su ispitanici sa pojavom regionalnih metastaza imali veće tumore. U grupi bez regionalnih metastaza 74,6% ispitanika imalo je tumor T1, a ispitanici sa tumorom manjim od 2 cm, veličine 2-4 cm, i većim od 4 cm, bili su podjednako zastupljeni, po 28,6%, u grupi sa pojavom regionalnih metastaza. U ovoj studiji nađeno je da je 77,8% ispitanika bez regionalnih metastaza imalo dobro diferentovan PCC, 19% srednje diferentovan i 3,2% loše diferentovan karcinom (tabela 4). U grupi ispitanika sa pojavom regionalnih metastaza, kod 57,1% utvrđen je dobro diferentovan PCC, a kod 42,9% srednje diferentovan karcinom. Histološki gradus tumora nije se statistički značajno razlikovao između ispitanika sa i bez pojave regionalnih metastaza ( $p = 0,338$ ), što je u saglasnosti sa rezultatima drugih autora<sup>30</sup>, a nije u skladu sa rezultatima istraživanja karcinoma usne duplje koji pokazuju da je histološki gradus u korelaciji sa prevalencijom regionalnih metastaza<sup>31-33</sup>.

### Zaključak

Histološki i nuklearni gradusi tumora nisu prognostički faktori pojave recidiva i metastatske bolesti PCC usne. Veličina tumora predstavlja prognostički značajan faktor za po-



javu recidiva i regionalnih metastaza PCC usne, tj. faktor po kome se bolesnici sa karcinomom usne svrstavaju u grupe većeg, odnosno manjeg rizika od pojave recidiva i/ili metas-

tatske bolesti. U našem istraživanju, sa povećanjem veličine PCC usne preko vrednosti od 2 cm u dijametri rizik od pojave regionalnih metastaza povećava se 2,8 puta.

## L I T E R A T U R A

1. Funk GF, Karnell LH, Robinson RA, Hoffman HT, Zhen W, Menck HR. Presentation, treatment and outcome of oral cavity cancer: a national cancer data base report. *Head Neck* 2002; 24: 165–80.
2. Jatin PS. Atlas of Clinical Oncology, Cancer of Head and Neck, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. New York; 200. p. 102.
3. Krolls SO, Hoffman S. Squamous cell carcinoma of the oral soft tissues: a statistical analysis of 14,253 cases by age, sex and race of patients. *J Am Dent Assoc* 1976; 92: 571–4.
4. Antunes JLF, Biazovic MGH, de Araujo ME, Tomita NE. Trends and spatial distribution of oral cancer mortality in Sao Paulo, Brazil, 1980–1998. *Oral Oncol* 2001; 37: 345–50.
5. Worrall SF. Oral cancer incidence between 1971 and 1989. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1995; 33: 195–6.
6. Kozomara R. Importance of p53 antioncogene and human papilloma virus for radioresistance of oral squamous cell carcinoma of tongue and floor of the mouth [dissertation]. Belgrade: Military Medical Academy; 2003. p. 1–27. (Serbian)
7. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al. American Joint Committee on Cancer. *Cancer Staging Manual*. Springer: New York; 2002.
8. Sobin LH, Wittekind CH. TNM: classification of malignant tumours. 6th ed. John Wiley & Sons: New York; 2002.
9. Sobin LH, Wittekind CH, editors. TNM classification of malignant tumors. New York: Wiley-Liss; 1997. p 17–50.
10. Forastiere AA. Head and Neck. *Curr Opin Oncol* 1995; 7: 227–8.
11. Lavielle JP, Righini C, Reyt E, Brambilla C, Riva C. Implications of p53 alterations and anti-p53 antibody response in head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 1998; 34: 84–92.
12. Stoll C, Baretton G, Lobrs U. The influence of p53 and asociated factors on outcome of patients with oral squamous cell carcinoma. *Virchows Arch* 1998; 433: 427–33.
13. Busquets JM, Garcia HA, Trinidad-Pinedo J, Baez A. Clinicopathologic characteristics of head and neck squamous cell carcinoma in Puerto Ricans. *P R Health Sci J* 2003; 22(3): 259–64.
14. Andisbeh-Tadbir A, Mehrabani D, Heydari ST. Epidemiology of squamous cell carcinoma of the oral cavity in Iran. *J Craniofac Surg* 2008; 19(6): 1699–702.
15. Ariyoshi Y, Shimahara M, Omura K, Yamamoto E, Mizuki H, Chiba H, et al. Epidemiological study of malignant tumors in the oral and maxillofacial region: survey of member institutions of the Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2002. *Int J Clin Oncol* 2008; 13(3): 220–8.
16. Effiom OA, Adeyemo WL, Omitola OG, Ajayi OF, Emmanuel MM, Gbotolorun OM. Oral squamous cell carcinoma: a clinicopathologic review of 233 cases in Lagos, Nigeria. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(8): 1595–9.
17. Durazzo MD, de Araujo CE, Brandão Neto Jde S, Potenza Ade S, Costa P, Takeda F, et al. Clinical and epidemiological features of oral cancer in a medical school teaching hospital from 1994 to 2002: increasing incidence in women, predominance of advanced local disease, and low incidence of neck metastases. *Clinics (Sao Paulo)* 2005; 60(4): 293–8.
18. Gervásio OL, Dutra RA, Tartaglia SM, Vasconcellos WA, Barbosa AA, Aguiar MC. Oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 740 cases in a Brazilian population. *Braz Dent J* 2001; 12(1): 57–61.
19. Rivera H, Nikitakis NG, Correnti M, Maissi S, Ponce JG. Oral and oropharyngeal cancer in a Venezuelan population. *Acta Odontol Latinoam* 2008; 21(2): 175–80.
20. Petrović M, Jelovac D. The frequency and outcome of lip cancer in Serbian population. *Balkan Journal of Stomatology* 2008; 12: 34–7.
21. Vukadinović M, Ježdić Z, Petrović M, Medenica L, Lens M. Surgical management of squamous cell carcinoma of the lip: analysis of a 10-year experience in 223 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 675–9.
22. Homma A, Furuta Y, Oridate N, Nakano Y, Kobashi G, Yagi K. Prognostic significance of clinical parameters and biological markers in patients with squamous cell carcinoma of head and neck treated with concurrent chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 801–6.
23. Ibrahim SO, Lillehang JR, Vasstrand EN, Johannessen AC. Expression of biomarkers in oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Oral Oncology* 1999; 35: 302–13.
24. Shah JP, Cendon RA, Farr HW, Strong EW. Carcinoma of the oral cavity. Factors affecting treatment failure at the primary site and neck. *Am J Surg* 1976; 132: 504–7.
25. Sparano A, Weinstein G, Chalian A, Yodul M, Weber R. Multivariate predictors of occult neck metastasis in early oral tongue cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131(4): 472–6.
26. Wallwork BD, Anderson SR, Coman WB. Squamous cell carcinoma of the floor of the mouth: tumour thickness and the rate of cervical metastasis. *ANZ J Surg* 2007; 77(9): 761–4.
27. Martínez-Gimeno C, Molinero AP, Castro V, Sastre MJ, Castro EE, Aquirre-Jaime A. Prospective validation of the Martínez-Gimeno clinicopathologic scoring system (MGSS) for evaluating risk of cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck*. 2005; 27(4): 320–5.
28. Luna-Ortiz K, Güemes-Meza A, Villavicencio-Valencia V, Mosqueda-Taylor A. Lip cancer experience in Mexico. An 11-year retrospective study. *Oral Oncol*. 2004; 40(10): 992–9.
29. Suzuki M, Suzuki T, Asai M, Ichimura K, Nibu K, Sugawara M, et al. Clinicopathological factors related to cervical lymph node metastasis in a patients with carcinoma of the oral floor. *Acta Otolaryngol Suppl* 2007; 559: 129–35.
30. Nason RW, Castillo NB, Sako K, Shedd DP. Cervical node metastases in early squamous cell carcinoma of the floor of the mouth: predictive value of multiple histopathologic parameters. *World J Surg* 1990; 14(5): 606–9.
31. Umeda M, Yokoo S, Take Y, Omori A, Nakanishi K, Shimada K. Lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of oral cavity: correlation between histologic features and prevalence of metastasis. *Head Neck* 1992; 14(4): 263–72.
32. Chang F, Syrjanen S, Kurvien K. The p53 tumor supressor gene as a common cellular target in human carcinogenesis. *Am J Gastroenterology* 1993; 88: 174–86.
33. Abomadege JC, Barrois M, Fogel S, LeBihan M L, Douc-Rasy S, Duillard P, et al. High incidence of p53 alterations in head and neck primary tumors and metastases; absence of correlation with clinical outcome. *Oncogene* 1995; 10: 1217–27.

Rad primljen 15. I 2009.  
Revizija 8. IV 2009.  
Prihvaćen 15.IX 2009.



## Validnost ultrazvučnog nalaza u identifikaciji metastatski izmenjenih regionalnih limfnih čvorova kod bolesnika sa melanomom kože

### Ultrasonographic findings validity in the identification of metastatic regional lymph nodes in patients with cutaneous melanoma

Goran Šijan\*, Jefta Kozarski\*, Dara Stefanović†, Mikica Lalković\*,  
Saša Milićević\*, Goran Stanković\*

Vojnomedicinska akademija, \*Klinika za plastičnu hirurgiju i opekotine,

†Institut za radiologiju, Beograd, Srbija

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Rana identifikacija metastatski izmenjenog limfnog čvora (LČ) ima terapijski i prognostički značaj kod bolesnika sa melanomom kože. Ultrazvučni (UZ) pregled samo morfoloških karakteristika i UZ pregled i morfoloških i vaskularnih karakteristika LČ su preoperativne dijagnostičke metode koje se primenjuju u identifikaciji metastaza u regionalnim limfnim čvorovima, na osnovu kojih se postavlja indikacija za limfonododisekciju. Cilj istraživanja bio je da se odredi validnost ove dve UZ dijagnostičke metode i utvrdi da li postoji statistički značajna razlika među njima. **Metode.** Analizirane su dve grupe ispitanika obolelih od melanoma u III kliničkom stadijumu bolesti. U grupi I analiziran je 31 ispitanik, kod kojih su praćene UZ morfološke karakteristike LČ, jer su UZ nalazi opisivali samo te karakteristike. U grupi II bilo je 30 ispitanika kod kojih su praćene morfološke i vaskularne karakteristike LČ. Pregled ovih ispitanika izvršen je u Institutu za radiologiju VMA, ultrazvučnim aparatom tipa *Akuson Sequoia Model 2000*. Nakon toga urađene su terapijske i elektivne radikalne disekcije. Senzitivnost, specifičnost i tačnost UZ pregleda LČ proveravani su u histopatološkim pregledom. **Rezultati.** Na prisustvo metastaza u LČ grupe I ukazivalo je da li su i koliko uvećani LČ. Na prisustvo metastaza u LČ u grupi II ukazivali su odnos dužine i širine LČ kod 83,3%, ehogenost centra LČ kod 76,7%, indeks otpora LČ kod 73,3%, patološka vaskularizacija LČ kod 86,7% ispitanika i patološka intranodalna arborizacija kod 83,3% ispitanika. Patohistološkom analizom dijagnostikovao je metastatski izmenjen LČ kod 67,7% ispitanika u grupi I, a kod 93,3% u grupi II ispitanika. Statistička značajnost između validnosti ove dve grupe bila je na nivou  $p < 0,05$ . **Zaključak.** Veličina LČ na UZ pregledu LČ bez ostalih UZ morfoloških i vaskularnih karakteristika LČ nije dovoljno validan UZ nalaz u pouzdanoj preoperativnoj identifikaciji metastatski izmenjenih LČ kod obolelih od melanoma kože.

#### Ključne reči:

melanom, maligni; neoplazme, limfatska metastaza; ultrazvuk; ultrasonografija, dopler; osetljivost i specifičnost; hirurgija, plastična; histologija.

#### Abstract

**Background/Aim.** Early identification of lymph node (LN) metastases has both therapeutic and prognostic significance in patients with cutaneous melanoma. Ultrasonographic (US) examination of LN morphological characteristics and US of LN morphological and vascular characteristics are diagnostic methods used in identification of regional LN metastases, thus rendering a base for lymphonododisection indication. The aim of this study was to determine validity of these two US diagnostic methods and eventual statistically significant difference between them. **Methods.** The study included the two groups of the patients with clinical stage III melanoma. The group I included 31 patients followed up by the use of US of LN morphological characteristics due to the fact that US findings described them only. The group II included 30 patients in whom morphological and vascular LN characteristics were followed up. The patients of both groups were examined in the Institute for Radiology, Military Medical Academy using an ultrasonographic unit type *Akuson Sequoia Model 2000*. After that, therapeutic and elective radical dissections were performed. Sensitivity, specificity and accuracy of US examination of LN were checked by histopathological examination. **Results.** The presence of LN metastases in the group I was suggested by LN enlargement and its extent, while in the group II it was suggested by the ratio of LN length and width in 83.3% of the patients, echogenicity of LN center in 76.7% of the patients, LN resistance index in 73.3% of the patients, pathologic LN vascularization in 86.7%, and pathologic intranodal arborization in 83.3% of the patients. In 67.7% of the patients in the group I and in 93.3% of the patients in the group II metastatic changes of LN were diagnosed by pathohistology. A difference between validities of the two groups was statistically significant ( $p < 0.05$ ). **Conclusion.** LN size without other US morphological and vascular characteristics of LN does not provide enough valid US finding for a reliable preoperative identification of LN with metastatic changes in patients with cutaneous melanoma.

#### Key words:

melanoma; lymphatic metastasis; ultrasonography; ultrasonography, doppler; sensitivity and specificity; surgery, plastic; histology.

## Uvod

Melanom je najčešće pigmentovani maligni tumor melanocita smešten na koži, retini, sluzokožama, moždanoj ovojnici i predstavlja jedan od najagresivnijih solidnih malignih tumora<sup>1</sup>.

Melanom se širi lokalnim urastanjem, limfogeno i hematogeno. Limfogeno širenje odvija se prema odgovarajućoj limfnoj regiji. Pitanje limfogenog širenja na ekstremitetima je jednostavno i ono je u odgovarajućoj pazušnoj ili preponskoj jami. Nešto je složeniji način širenja melanoma poglavine, dok je najsloženije širenje u predelu trupa u kome metastaze melanoma ove regije mogu ići u obe pazušne i u obe preponske jame. Rana identifikacija metastatski izmenjenog limfnog čvora (LČ) ima prognostički i terapijski značaj.

Izgled zdravog LČ pri ultrazvučnom UZ pregledu karakteriše hiperehogeni centar, tj. hilus i hipoehogeni preostali deo LČ, tj. korteks. Odnos dužine i širine kod zdravog LČ je dva i više. Primenom kolor dopler ultrasonografije i *power* moda možemo da analiziramo i tip vaskularizacije, arborizaciju (grananje) i odredimo indeks otpora (I.R.). Pregled u *power* modu olakšava nam prikaz vaskularne mreže u LČ, s obzirom na to da se ova tehnika primarno zasniva na pojačanju intenziteta signala u vaskularnim mrežama sa sporim protocima<sup>2-5</sup>.

Gubitak ili ekscentričnost hiperehogenog centra LČ može ukazati na prisustvo metastaza. Odnos dužine i širine LČ manji od dva ukazuje na metastatski izmenjen LČ. Ovo se odnosi i na LČ manje od 1 cm. LČ veći od 4 cm suspekti su i sa samo jednom dimenzijom (širina). Metoda je najbolja za LČ čiji je maksimalni prečnik 1–2 cm.

Arborizacija u zdravom LČ pokazuje vaskularni hilus, centralno položen sa granama prema korteksu. Patološki promenjena vaskularna mreža podrazumeva prisustvo avaskularnih polja, pomeranje intranodalnih sudova, aberantni put centralnih sudova i prisustvo akcesornih perifernih sudova<sup>6,7</sup>.

Tip vaskularizacije u zdravom ili reaktivno izmenjenom LČ je hilarni. Kod metastatski izmenjenog LČ tipovi vaskularizacije su periferni, tačkasti i mešoviti (podrazumeva sva tri tipa vaskularizacije: hilarni, tačkasti i periferni)<sup>8-10</sup>.

Indeks otpora je veličina koja meri protok krvi kroz krvne sudove LČ. Povišen indeks otpora (veći od 0,8), u metastatski izmenjenim LČ, rezultat su opstrukcije kapilara zbog invazije tumorskim ćelijama<sup>2,11,12</sup>.

Zbog preciznijeg dijagnostikovanja metastaza u LČ, koje je neophodno radi postavljanja indikacija za limfonododisekciju, kako bi se smanjio broj nepotrebnih operacija, tj. lažno pozitivnih preoperativnih nalaza, cilj istraživanja bio je odrediti validnost UZ nalaza sa morfološkim karakteristikama LČ kao i validnost UZ nalaza sa morfološkim i vaskularnim karakteristikama LČ, da bi se ustanovilo koja je od ove dve metode pouzdanija u identifikaciji metastatski izmenjenih LČ kod obolelih od melanoma kože.

## Metode

Ova retrospektivno-prospektivna studija obuhvatila je dve grupe ispitanika obolelih od melanoma u trećem klinič-

kom stadijumu bolesti. Klinički stadijum bolesti utvrđivan je palpacijom, ultrazvučnim pregledom regionalnih limfnih basena (vrata, pazuha, prepona) abdomena i male karlice, radiografskim (RTG) snimkom srca i pluća i laboratorijskim analizama. Preglede smo obavljali na svaka tri meseca.

U grupi I (UZ pregled morfoloških karakteristika LČ) retrospektivno je analiziran 31 ispitanik sa melanomom u trećem kliničkom stadijumu bolesti. Praćena su sledeća obeležja: da li su i koliko uvećani LČ u regionalnim limfnim basenima i ehogenost LČ (ako smo za to dobili podatke u izveštajima radiologa). Ispitanici iz ove grupe operisani su pre 2002. god.

U grupi II (UZ pregled i morfoloških i vaskularnih karakteristika LČ) prospektivno je analizirano 30 ispitanika sa melanomom u trećem kliničkom stadijumu bolesti u periodu od 2004. do 2006. godine. Pregled ovih ispitanika izvršen je u Institutu za radiologiju VMA, ultrazvučnim aparatom tipa AKUSON TIP SEQUOIA MODEL 2000. Korišćena je multifrekventna sonda, frekventnog opsega od 5 do 8 MHz. Svi LČ su pregledani u B-modu *real time*, pulsni kolor doplerom, *power* modom. Izmenjene LČ obeležavali smo na unapred pripremljenim šematskim prikazima normalnog anatomskog rasporeda regionalnih LČ vrata, pazuha i preponske regije.

Praćena su sledeća obeležja: prisustvo klinički palpabilnih LČ, odnos dužine i širine LČ, ehogenost centra LČ, indeks otpora, tip vaskularizacije LČ i intranodalna arborizacija LČ.

Posle konzilijarnog razmatranja i postavljanja indikacije za hirurško lečenje, obavljene su disekcije LČ iz regionalnih limfnih basena kod bolesnika obe grupe. U grupi I učinili smo terapijske radikalne disekcije, a u grupi II terapijske i elektivne radikalne disekcije<sup>13-16</sup>.

Tačnost ultrazvučnog pregleda i palpacije LČ proverena je histopatološkim pregledom. Histopatološke analize odstranjenih LČ vršene su u Institutu za patologiju VMA. Primenjivani su bojenje hematoksilin-eozinom (H&E) i imunohistoheмиjske metode (primena antitela na tumor specifične proteine kao što su S-100 i HMB 45).

Primarna statistika (deskriptivna) podrazumevala je izračunavanje srednjih vrednosti ( $\bar{x}$ ) i standardnih devijacija (SD). Takođe, izračunavana je i frekvencija pojedinih praćenih parametara.

Statistička značajnost između dve grupe određivana je primenom Studentovog *t*-testa.

Značajnost razlika distribucije frekvencija pojedinih obeležja proveravana je primenom Kolmogorov-Smirnov testa.

Početni stepen statističke značajnosti utvrđen je na nivou  $p < 0,05$ .

Obrada podataka izvršena je pomoću komercijalnog statističkog softvera za PC računare (*Stat for Windows*, R.4.5, *Stat Soft*, Inc., SAD, 1993).

## Rezultati

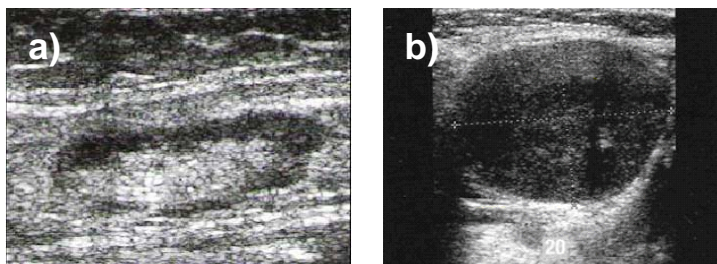
Prosečna starost ispitanika u obe grupe bila je približno ista i iznosila je u grupi I 56,35 god., a u grupi II 56,8 god. U obe grupe bilo je više muških ispitanika, u grupi I 67,74%, a u grupi II 63,33%.

U grupi I učinjena je 31 terapijska radikalna disekcija – u predelu vrata jedna, u predelu pazuha 11 i u predelu ingvinuma 19.

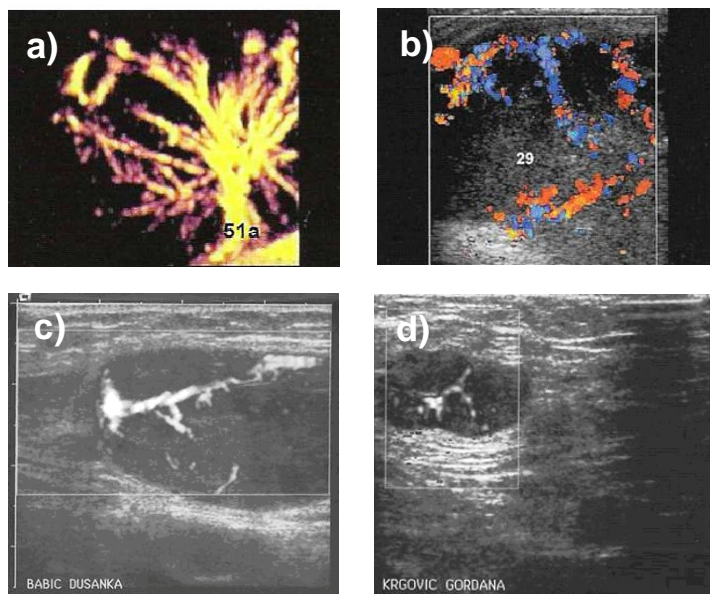
U grupi II učinjeno je 30 disekcija – 27 terapijskih radikalnih disekcija i tri elektivne radikalne disekcije: u pre-

delu vrata šest, u predelu pazuha 15 i u predelu ingvinuma devet.

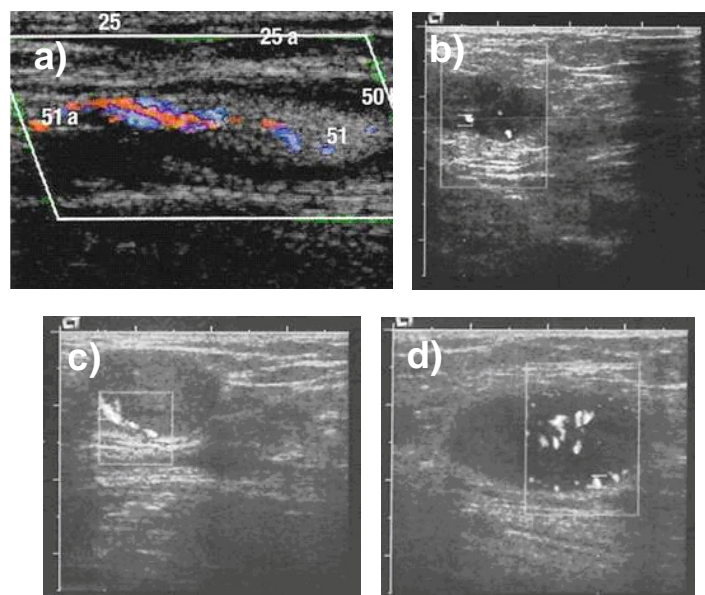
Na slikama 1–4 prikazan je ultrazvučni nalaz normalnog i izmenjenog limfnog čvora (po svim parametrima): ehogenost centra, arborizacija, tip vaskularizacije, indeks otpora.



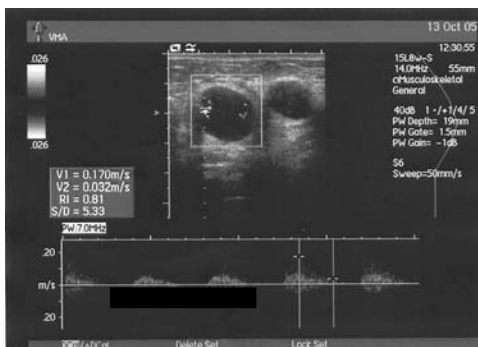
Sl. 1 – Ultrazvučni nalaz: a) zdravog limfnog čvora; b) metastatski izmenjenog limfnog čvora



Sl. 2 – Arborizacija u: a) zdravom limfnom čvoru; b, c i d) metastatski izmenjenom limfnom čvoru



Sl. 3 – Vaskularizacija u limfnom čvoru (LČ): a) hilarni tip vaskularizacije u zdravom LČ; b) tačkasti tip vaskularizacije u metastatski izmenjenom LČ; c) periferni tip vaskularizacije u metastatski izmenjenom LČ; d) mešoviti tip vaskularizacije u metastatski izmenjenom LČ



Sl. 4 – Merenje indeksa otpora u metastatski izmenjenom limfnom čvoru

Ultrazvučnim pregledom utvrđeno je da je prosečni prečnik LČ bio veći u grupi I, nego u grupi II. U grupi I iznosio je 21,46 mm, a u grupi II 15,97 mm.

U tabeli 1 prikazana je validnost ultrazvučnog nalaza kod ispitanika grupe I i II.

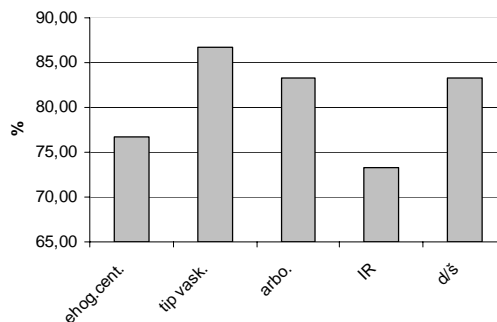
Ultrazvučnim nalazom preoperativno dijagnostikovani su metastatski izmenjen LČ kod 67,7% ispitanika u grupi I, a kod 93,3% u grupi II ispitanika.

Statistička značajnost između validnosti ove dve grupe bila je na nivou  $p < 0,05$ .

Na slici 5 prikazano je prisustvo metastaza u limfnom čvoru kod ispitanika grupe II. Na prisustvo metastaza u limfnom čvoru ukazivali su odnos dužine i širine LČ kod 83,3%, ehogenost centra LČ kod 76,7%, indeks otpora LČ kod 73,3%, patološka vaskularizacija LČ kod 86,7% ispitanika i patološka intranodalna arborizacija kod 83,3% ispitanika.

Na slikama 6, 7 i 8 prikazane su senzitivnost, specifičnost i tačnost ultrazvučnog pregleda (koja uključuje svih pet ultrazvučnih karakteristika LČ) i ultrazvučnih karakteristika

LČ ponaosob, kao i njihov stepen pouzdanosti. Vrednost ovih parametara ispod 50% označava nisku pouzdanost, interval od 50 do 70% odnosi se na nižu pouzdanost, interval od 70 do 90% odnosi se na srednju pouzdanost, dok se pouzdanost iznad 90% označava kao visoka.



Sl. 5 – Broj ispitanika (%) grupe II sa identifikovanim metastazama u limfnim čvorovima na osnovu ultrazvučnog nalaza

Grupa II - ispitanici podvrgnuti ultrazvučnom pregledu koji analizira i morfološke i vaskularne karakteristike limfnog čvora; IR – indeks otpora; d/š – odnos dužine i širine

Senzitivnost ultrazvučnog pregleda (srednja vrednost svih UZ karakteristika) bila je 100%, tipa vaskularizacije LČ 96%, arborizacije LČ 92% i odnosa dužine i širine LČ 92% i oni spadaju u grupu visokopouzdanih pokazatelja senzitivnosti. Senzitivnost ehogenosti centra LČ bila je 88%, indeksa otpora 88%, te oni spadaju u grupu umereno pouzdanih pokazatelja senzitivnosti ove metode.

Specifičnost ultrazvučnog pregleda, tipa vaskularizacije, arborizacije i odnosa dužine i širine LČ iznosila je 60%, te oni spadaju u grupu manje pouzdanih pokazatelja specifi-

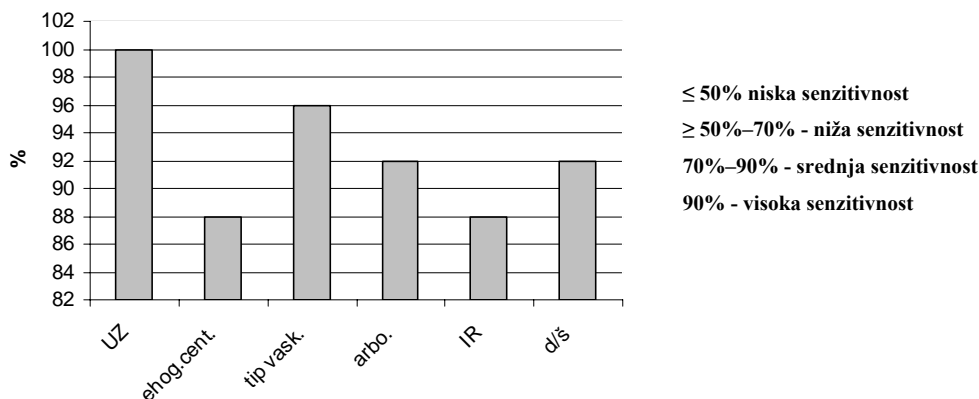
Tabela 1

Validnost ultrazvučnog nalaza kod ispitanika sa melanomom u III kliničkom stadijumu

Ultrazvučni nalaz limfnih čvorova	Grupa I		Grupa II		Kolmogorov-Smirnov test	p
	n	%	n	%		
Metastatski izmenjen LČ	21	67,7	28	93,3	d = 0,40	p = 0,04
Normalan LČ	10	32,3	2	6,7		
Ukupno	31	100,0	30	100,0		

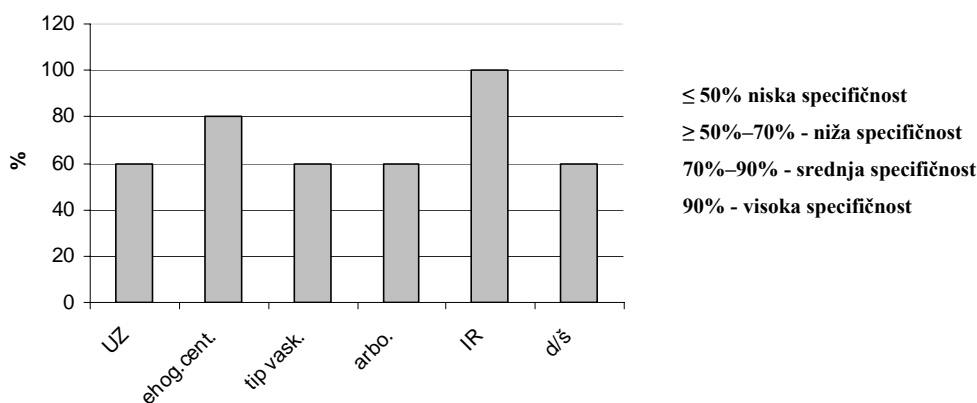
Grupa I – ispitanici podvrgnuti ultrazvučnom pregledu koji analizira samo morfološke karakteristike limfnog čvora

Grupa II – ispitanici podvrgnuti ultrazvučnom pregledu koji analizira i morfološke i vaskularne karakteristike limfnog čvora



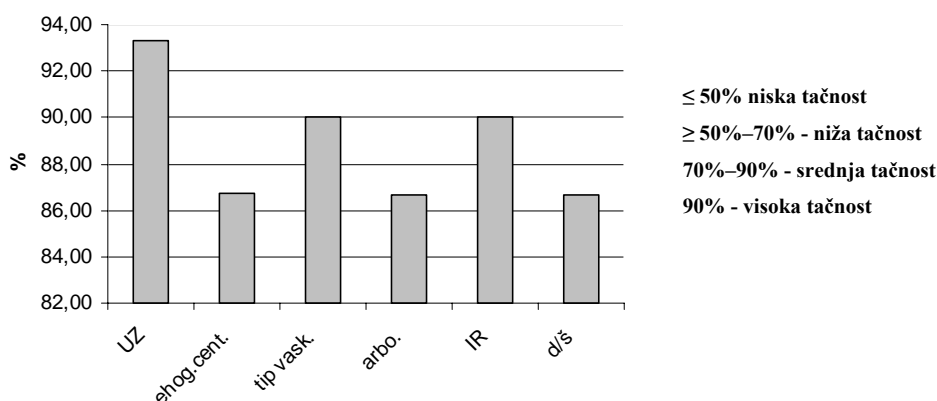
Sl. 6 – Senzitivnost ultrazvučnog pregleda limfnog čvora

UZ – srednja vrednost svih ultrazvučnih karakteristika; IR – indeks otpora; d/š – odnos dužine i širine



**Sl. 7 – Specifičnost ultrazvučnog pregleda limfnog čvora**

UZ – srednja vrednost svih ultrazvučnih karakteristika; IR – indeks otpora; d/š – odnos dužine i širine



**Sl. 7 – Tačnost ultrazvučnog pregleda limfnog čvora**

UZ – srednja vrednost svih ultrazvučnih karakteristika; IR – indeks otpora; d/š – odnos dužine i širine

čnosti metode. Specifičnost ehogenosti centra LČ iznosila je 80% i ona se nalazi u grupi umerenih pokazatelja, dok je indeks otpora sa specifičnošću od 100% u grupi visokih pokazatelja specifičnosti metode. Specifičnost indeksa otpora u odnosu na specifičnosti ostalih ultrazvučnih karakteristika imala je statističku značajnost na nivou  $p < 0,05$ .

Tačnost ultrazvučnog pregleda bila je 93,3%, zbog čega ovaj parametar spada u grupu visokopouzdanih pokazatelja. U grupi umerene tačnosti bili su ehogenost centra LČ – 86,70%, tip vaskularizacije – 90%, arborizacija LČ – 86,67%, indeks otpora LČ – 90% i odnos dužine i širine LČ – 86,67%.

### Diskusija

Klinička iskustva ukazuju na neophodnost dobijanja što preciznijih dijagnostičkih podataka o prisutnosti metastaza u LČ, jer je dugogodišnjim posmatranjem primećeno da su operisani mnogi bolesnici sa uvećanim LČ koji nisu bili metastatski izmenjeni. Disekcija limfonodalnih basena predstavlja ekstezivnu hiruršku intervenciju koja za posledicu može imati limfedem ekstremiteta, a kod radikalne disekcije vrata i gubitak akscesornog nerva, vene jugularis i *m. skalenus*,

zbog resekcije istih. U saradnji sa specijalistima radiologije pretpostavili smo da analizom morfoloških i vaskularnih ultrazvučnih karakteristika LČ pomoću kolor dopler sonografije i *power* moda možemo dobiti validnije podatke o prisustvu metastaza u LČ<sup>13-16</sup>.

Senzitivnost, specifičnost i tačnost ultrazvučnog pregleda u grupi I ispitanika nije bilo moguće izračunati, jer smo imali samo stvarno pozitivne i lažno pozitivne rezultate. Da bi smo mogli da uporedimo ispitanike grupe I i II i odredimo validnost ultrazvučnih nalaza i u grupi II koristili smo isključivo stvarno pozitivne i lažno pozitivne rezultate. Upoređivanjem odnosa stvarno i lažno pozitivnih rezultata između ove dve grupe dobili smo da je razlika u njihovoj validnosti na nivou statističke značajnosti ( $p < 0,05$ ). U radovima stranih autora pored se morfološke karakteristike LČ kao što su dužina, odnos dužine i širine i ehogenost centra sa vaskularnim karakteristikama. Ahuja i sar.<sup>17</sup> pokazali su da je 17% metastatski izmenjenih LČ dijagnostikovano tek nakon analize i njihovih vaskularnih karakteristika. Ahuja i sar.<sup>6</sup> takođe su objavili da u slučaju odsustva ehogenosti centra u sivoj skali ne znači da ne postoji hilarni tip vaskularizacije koji možemo dijagnostikovati uz pomoć *power* doplera. Iz ovih i njima sličnih radova možemo videti da analiza morfoloških karakteristika (siva skala) pred-

stavlja početak i osnov ultrazvučnog pregleda, ali da je zahvaljujući analizi vaskularnih karakteristika LČ preciznost ultrazvučnog pregleda povećana, što dokazuju i naši rezultati.

Senzitivnost svih ultrazvučnih karakteristika LČ nalazi se u domenu umerene i visoke pouzdanosti. Statistički, ne postoji značajna razlika u senzitivnosti svih pet ultrazvučnih karakteristika.

Specifičnost ultrazvučnih karakteristika LČ je u domenu manje pouzdanosti, osim ehogenosti centra, koja je u domenu umerene pouzdanosti i indeksa otpora koja je u domenu visoke pouzdanosti. Specifičnost indeksa otpora u odnosu na specifičnosti ostalih ultrazvučnih karakteristika ima statističku značajnost na nivou  $p < 0,05$ . Indeks otpora je ultrazvučna karakteristika LČ koja prva reaguje na nakupljanje metastatskih ćelija melanoma u krvnim sudovima LČ, te zbog toga i ima ovako visoku specifičnost. Patološka intranodalna arborizacija i patološki tipovi vaskularizacije predstavljaju definitivno stanje, sve do obliteracije krvnih sudova LČ metastatskim ćelijama, te je očekivano da njihova specifičnost bude niža.

Choi i sar.<sup>9</sup> analizirali su kod 43 bolesnika regionalne LČ (vrat, pazuh, prepone) i došli do zaključka da je indeks otpora bio najpouzdaniji parameter u dijagnostici metastatski izmenjenih LČ. Međutim, Ahuja i sar.<sup>8</sup> analizirali su LČ vrata kod 50 bolesnika i došli do zaključka da je tip vaskularizacije korisniji od indeksa otpora u identifikaciji metastaza u LČ, ali nisu prikazali da postoji statistička značajnost između njih. Rezultati indeksa otpora u našem radu su u saglasju sa rezultatima Choi i sar.<sup>9</sup>

Tačnost svih ultrazvučnih karakteristika nalazi se u nivou umerene i visoke pouzdanosti i među njima ne postoji statistički značajna razlika.

Senzitivnost i specifičnost ultrazvučnih karakteristika kod naših ispitanika bila je komparabilna rezultatima objavljenim u radovima Moehrl i sar.<sup>11</sup> i Bossi i sar.<sup>2</sup>

U našem radu senzitivnost i tačnost ultrazvučnog pregleda bila je visoka. Senzitivnost je iznosila 100%, a tačnost 93,30%, što ukazuje na to da kombinacija ovih ultrazvučnih karakteristika daje visoku pouzdanost ultrazvučnog pregleda. Ovi rezultati kod naših ispitanika slični su rezultatima ispitivanja Bluma i sar.<sup>18</sup>, kao i onih Schmid-Wendtnera i sar.<sup>12</sup>

U pomenutim radovima nisu analizirane ultrazvučne karakteristike LČ koje smo mi imali kao obeležja posmatranja kod ispitanika grupe II. Ultrazvučne karakteristike analizirane su u više radova ponaosob, ponekad i više njih odjednom, ali nikada u ovoj kombinaciji u jednoj grupi ispitanika.

### Zaključak

Validnost ultrazvučnog nalaza sa morfološkim i vaskularnim ultrazvučnim karakteristikama LČ znatno je veća nego validnost ultrazvučnog nalaza koji analizira samo morfološke karakteristike (u našem slučaju dužina LČ), u identifikaciji metastatski izmenjenih LČ kod obolelih od melanoma kože. Ultrazvučni pregled i nalaz da je LČ povećan, a bez pregleda ostalih morfoloških i vaskularnih karakteristika, sam po sebi nije dovoljno pouzdan za postavljanje sigurne dijagnoze metastatski izmenjenih LČ. Indeks otpora se izdvaja u odnosu na ostale ultrazvučne karakteristike LČ svojom visokom specifičnošću. Pri ultrazvučnom pregledu LČ posebnu pažnju treba obratiti na indeks otpora i tip vaskularizacije, ne zanemarujući ostale ultrazvučne karakteristike LČ čija specifičnost i senzitivnost utiče na tačnost ultrazvučnog pregleda. Ovakav UZ pregled ima veoma značajnu ulogu u postizanju pouzdane preoperativne dijagnoze depozita melanoma, naročito u malim nepalpabilnim LČ  $\geq 4,5$  mm. Ultrazvučni pregled limfnih čvorova sa analizom morfoloških i vaskularnih karakteristika LČ (posebno IR i tip vaskularizacije LČ) trebalo bi rutinski primenjivati u preoperativnoj dijagnostici depozita melanoma u regionalnim LČ kod bolesnika sa melanomom kože.

### L I T E R A T U R A

1. Panajotović Lj, Kozarski J, Krtinić S, Stanojević B. Plastic surgery in the treatment of primary melanoma of the skin. *Vojnosanit Pregl* 2003; 60 (4): 427-32. (Serbian)
2. Bossi MC, Sannito S, Lovati E, De Fiori E, Testori A, Belloni M, et al. Role of high resolution color – doppler US of the sentinel node in patients with stage I melanoma. *Radiol Med (Torino)* 2001; 102(5-6): 357-62.
3. Chau I, Kelleher MT, Cunningham D, Norman AR, Wotherspoon A, Trott P, et al. Rapid access multidisciplinary lymph node diagnostic clinic: analysis of 550 patients. *British Journal of Cancer* 2003; 88: 123-8.
4. Tschammler A, Wirkner H, Ott G, Hahn D. Vascular patterns in reactive and malignant lymphadenopathy. *Eur Radiol* 1996; 6(4): 473-80.
5. Voit C, Schoengen A, Schwurzer-Voit M, Weber L, Ulrich J, Sterry W, et al. The role of ultrasound in detection and management of regional disease in melanoma patients. *Semin Oncol* 2002; 29(4): 353-60.
6. Ahuja A, Ying M. Sonographic evaluation of cervical lymphadenopathy: is power Doppler sonography routinely indicated? *Ultrasound Med Biol* 2003; 29(3): 353-9.
7. Brountzos EN, Panagiotou IE, Bafaloukos DI, Kelekis DA. Ultrasonographic detection of regional lymph node metastases in patients with intermediate or thick malignant melanoma. *Oncol Rep* 2003; 10(2): 505-10.
8. Ahuja A, Ying M, King A, Yuen HY. Lymph node hilus: gray scale and power doppler sonography of cervical nodes. *J Ultrasound Med* 2001; 20(9): 987-92.
9. Choi MY, Lee JW, Jang KJ. Distinction between benign and malignant causes of cervical, axillary, and inguinal lymphadenopathy: value of doppler spectral waveform analysis. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165(4): 981-4.
10. Machet L, Nemeth-Normand F, Giraudeau B, Perrinaud A, Tiguemounine J, Ayoub J, et al. Is ultrasound lymph node examination superior to clinical examination in melanoma follow-up? A monocentre cohort study of 373 patients. *Br J Dermatol* 2005; 152(1): 66-70.
11. Moehrl M, Blum A, Rassner G, Juenger M. Lymph node metastases of cutaneous melanoma: diagnosis by B-scan and color doppler sonography. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(5 Pt 1): 703-9.
12. Schmid-Wendtner MH, Paerschke G, Baumert J, Plewig G, Volkenandt M. Value of ultrasonography compared with physi-

- cal examination for the detection of locoregional metastases in patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2003; 13(2): 183–8.
13. *Clary BM, Mann B, Brady MS, Lewis JJ, Coit DG.* Early recurrence after lymphatic mapping and sentinel node biopsy in patients with primary extremity melanoma: a comparison with elective lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 328–37.
  14. *Fisher SR.* Elective, therapeutic, and delayed lymph node dissection for malignant melanoma of the head and neck: analysis of 1444 patients from 1970 to 1998. *Laryngoscope* 2002; 112: 99–110.
  15. *Lens MB, Daves M, Goodacre T, Newton Bishop JA.* Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Surg* 2002; 137: 458–61.
  16. *Panajotović Lj.* Metastatic melanoma of the skin – surgical therapy. *Vojnosanit Pregl* 2003; 60 (5): 589–95.
  17. *Abuja AT, Ying M, Ho SS, Metreveli C.* Distribution of intranodal vessels in differentiating benign from metastatic neck nodes. *Clin Radiol* 2001; 56(3): 197–201.
  18. *Morton DL, Wanek L, Nizze JA, Elashoff RM, Wong JH.* Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. *Ann Surg* 1991; 214: 491–501.

Rad primljen 29. I 2009.  
Prihvaćen 4. IX 2009.





## Influence of retrobulbar neuritis and papillitis on echographically measured optic nerve diameter

### Uticaj retrobulbarnog neuritisa i papilitisa na prečnik optičkog nerva izmerenog ehografski

Ivan B. Stefanović\*, Miloš Jovanović\*, Bojana Dačić Krnjaja\*,  
Dragan Veselinović†, Predrag Jovanović†

\*Clinical Centre of Serbia, Institute for Eye Diseases, Belgrade, Serbia;

†Clinical Centre, Niš, Eye Clinic, Niš, Serbia

#### Abstract

**Background/Aim.** Retrobulbar (optic) neuritis is inflammation of the optic nerve that may cause a complete or partial loss of vision. This inflammation can affect a part of the nerve within the eyeball (neuropapillitis) or a part of the nerve behind the eyeball (retrobulbar neuritis). The aim of this study was to establish whether there is a correlation between the diameter of a retrobulbar part of the optic nerve and either visual acuity, prominence of the optic disk (papillitis), or nature of the neuritis (papillitis or retrobulbar). **Methods.** We tested 23 patients with retrobulbar neuritis and papillitis. In addition to a complete ophthalmologic examination, the diameter of retrobulbar region of the optic nerve was measured by the B-scan method. Following this, the 30-degree test was carried out. **Results.** We found an increased thickness of the retrobulbar region in 22 patients and different responses to the 30-degree test, as well as a statistically significant negative correlation between the thickness of retrobulbar part of the optic nerve and visual acuity. **Conclusion.** The retrobulbar part of the optic nerve is thicker in 94% of the patients with retrobulbar neuritis and in all the patients with papillitis. There is a correlation between the reduction of visual acuity and thickening of a retrobulbar part.

#### Key words:

optic neuritis; papilledema; visual acuity; ultrasonics; sensitivity and specificity.

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Retrobulbarni optički neuritis predstavlja inflamaciju optičkog nerva koja može dovesti do delimičnog ili potpunog gubitka vida. Inflamacija može zahvatiti deo unutar očne jabučice (neuropapilitis), ili deo iza očne jabučice (retrobulbarni neuritis). Cilj ovog rada bio je da se utvrdi da li postoji odnos između prečnika retrobulbarnog dela optičkog nerva i vidne oštine, prominencije optičkog diska (papilitis) ili prirode neuritisa (papilitis ili retrobulbarni neuritis). **Metode.** Kod 23 bolesnika sa retrobulbarnim neuritisom i papilitisom izvršen je kompletni oftalmološki pregled, posle čega je meren prečnik retrobulbarnog regiona optičkog nerva pomoću ultrazvuka (B-scan ehografija) i sproveden 30-stepeni test. **Rezultati.** Uočili smo zadebljanje retrobulbarnog regiona kod 22 bolesnika i različite odgovore na 30-stepeni test. Nađena je statistički značajna negativna korelacija između zadebljanja retrobulbarnog regiona i oštine vida. **Zaključak.** Retrobulbarni deo optičkog nerva bio je zadebljan u 94% bolesnika sa retrobulbarnim neuritisom i kod svih bolesnika sa papilitisom. Postoji korelacija između pada vidne oštine i zadebljanja retrobulbarnog dela optičkog živca.

#### Ključne reči:

n. opticus, neuritis; papila, edem; vid, oština; ultrazvuk; testovi, osetljivost i specifičnost.

#### Introduction

Retrobulbar (optic) neuritis is inflammation of the optic nerve that may cause a complete or partial loss of vision. This inflammation can affect a part of the nerve within the eyeball (neuropapillitis) or a part of the nerve behind the eyeball (retrobulbar neuritis). The aetiology of optic nerve neuritis is very complex and not yet completely understood<sup>1</sup>.

In papillitis, inflammation is often a causative factor. This is similar to the situation with retrobulbar neuritis where compression on the optic nerve is caused by oedema arising from an inflammatory process such as that seen in demyelization diseases<sup>2,3</sup>. Optic neuritis is the strongest predictor for developing clinically definite multiple sclerosis. Almost half of patients with optic neuritis have white matter lesions consistent with multiple sclerosis<sup>4</sup>.

The technique for measurement of diameter of the retrobulbar region of the optic nerve was described for the first time by Karl Ossoinig<sup>5,6</sup>. He analyzed the refraction of ultrasound waves by standardized A-scan echography. In the same year, Schroeder et al.<sup>7</sup> described a technique for measuring the diameter of retrobulbar part of the optic nerve using B-scan method. Recently, orbital echography is an extremely useful tool for determining the presence of papilledema, particularly when there is a question of pseudopapilledema from optic disc drusen or tilted optic nerves. Ultrasound measurement of the optic nerve diameter is a very valuable and straight forwarded method for retrobulbar neuritis diagnosis. The normal values for the arachnoidal diameter and the internal dural diameter are similar being 3.1 mm and 4.4 mm, respectively, since both values actually measure the optic nerve diameter with subarachnoidal space and arachnoidea<sup>6-8</sup>. Diameter differences larger than 0.3 mm between two eyes of the same patient are considered pathological<sup>9</sup>.

The quantity of subarachnoidal fluid in the orbital part of the optic nerve depends on intracranial pressure, compression in the optical canal and pressure of soft tissues in the orbit<sup>10,11</sup>. When the optic nerve is straightened through maximal abduction, subarachnoidal fluid is pushed from the orbit into the intracranial space, which is the basis of the 30-degree test developed by Ossoinig et al.<sup>13</sup> and used by many others<sup>12,14</sup>. This test can be used for estimating the thickening of retrobulbar part of the optic nerve by compressive syndrome, due to increased intracranial pressure.

The aim of the present study was to analyze the thickening of a retrobulbar part of the optic nerve in papillitis and retrobulbar neuritis.

left and right for 3 minutes, and after a 3-minute period the same procedure was repeated. The echographic examination was displayed on a Storz-Oftalscan using B-mode with 8 MHz tube. In order to establish the degrees of correlation, we used the Spearman nonparametric rank correlation test.

## Results

Among patients tested there were 16 with retrobulbar neuritis and 7 with papillitis.

We observed thickening of the retrobulbar part of the optic nerve in 22 patients (95.7%), while in one patient (4.3%) with a diagnosis of retrobulbar neuritis the optic nerve was not thickened. In all the patients with papillitis the retrobulbar part of the optic nerve was thickened (Table 1). Fourteen patients (63.6%) out of 22 subjected to the 30-degree test were positive, while 8 (36.4%) had negative results. The 14 patients who showed the positive result had retrobulbar neuritis, while in all the patients with papillitis the test was negative (Table 1).

Visual acuity in all the examined patients was ranged from 0.02 to 1, a mean value  $\pm$  standard error being  $0.20 \pm 0.05$ , and a median 0.08. Using the Spearman's test, we found that there was a statistically negative significant correlation between the thickness of the retrobulbar part of the optic nerve and visual acuity ( $\rho = -0.687$ ,  $p < 0.05$ ). This means that patients with lower visual acuity have a thicker optic nerve and *vice versa*.

Oedema of the optic disc in seven patients with papillitis are ranged from one to three dioptres –  $D > 0$  (Table 2). There was no statistically significant correlation between the thickness of the retrobulbar region of the optic nerve and the degree of optical disc oedema (Spearman's test,  $\rho = 0.02$ ,  $p > 0.05$ ).

**Table 1**

**Diameters of the optic nerve and 30-degree test**

Diagnosis	Diameter (mm)		30-degree test	
	$\leq 4$	$> 4$	positive	negative
Retrobulbar neuritis [n (%)]	1/16 (6.3)	15/16 (93.7)	14/15 (93.3)	1/15 (6.7)
Papillitis [n (%)]		7/7 (100)		7/7 (100)

Each value represents the number of patients and their percent (in brackets)

**Table 2**

**Optic disk oedema**

Dioptres	n	%	Cumulative %
0.0	16	69.6	69.6
1.0	3	13.9	82.6
1.5	1	4.3	87.0
2.0	2	8.7	95.7
3.0	1	4.3	100
Total	23	100	

## Methods

We tested 23 patients with retrobulbar neuritis and papillitis. In addition to a complete ophthalmologic examination, the diameter of retrobulbar region of the optic nerve was measured by the B-scan method. Following this, the 30-degree test was carried out. The patient continuously swung his eyes

## Discussion

Inflammation of the optic nerve can be localized to its different levels, it can be detected by ophthalmoscope in the anterior region as papillitis, in a retrobulbar part of the optic nerve as retrobulbar neuritis, or in the top of the orbit in the optical canal<sup>15</sup>. Most of the authors, no matter where the in-

flammatory process appeared, noticed a thickening of the retrobulbar part of the optic nerve. The increased diameter of the retrobulbar part in neuritis is due to compression of the optic nerve in the posterior part, while thickening in papillitis is due to oedema in the retrobulbar part of the optic nerve. In the present study we found thickening of the optic nerve in 94% eyes with retrobulbar neuritis. This finding is not in full agreement with the results of some other authors. Using B-scan (Schroeder method) Guthoff<sup>16</sup> recorded thickening of the retrobulbar part of the optic nerve in 70% of patients with retrobulbar neuritis, and Dees et al.<sup>14</sup> reported a significant thickening of the retrobulbar part of the nerve in 74% cases with optic neuritis. Our results, however, are in accordance with those of Byrne<sup>17</sup> who noticed this thickening in 90% to 100% patients with optical neuritis. In our study we were also found thickening of the optic nerve in all the patients with papillitis being in accordance with findings of Guthoff<sup>16</sup>.

There was no consensus on the diameter of the retrobulbar part of the optic nerve in the patients with optic neuritis and controls<sup>18</sup>. Current literature shows that the diameter of the retrobulbar optic nerve varies considerably even in normal subjects<sup>19</sup>. Gerling et al.<sup>15</sup> found that in patients with optic neuritis and disc swelling the diameter of the optic nerve was 5.4 mm in the affected and 3 mm in unaffected eye, while in patients with optic neuritis without disc swelling the diameter was a little smaller, being 4.4 mm. Atta<sup>9</sup> reported that the normal thickness of the optic nerve is 2.4–3.4 mm, Bealty et al.<sup>20</sup> stated that the mean optic nerve diameter for the control group was 2.86 mm. Karim et al.<sup>21</sup> reported that in cadaveric specimens, magnetic resonance imaging and histological measurements of optic nerve dimensions were in close quantitative agreement, showing significant decrease in the average optic nerve diameter along its retrobulbar course. This finding was confirmed by magnetic resonance imaging in living subjects, with average optic nerve diameter declining from  $3.99 \pm 0.04$  mm just posterior to the globe, to  $3.50 \pm 0.04$  mm at 10 mm further to the posterior<sup>21</sup>. Titlić et al.<sup>4</sup> using the A-scan method found that the diameter of the unaffected neuron was 3.6 mm and the mean value of the affected neuron was 4.2 mm with the standard deviation of 0.2 mm. These results confirm our finding that the diameter in most of affected eyes cannot be less than 4 mm. Indeed, in the present study we adopted 4 mm as a border between affected and unaffected eyes because all our patients (except one) with retrobulbar neuritis had this diameter larger than 4 mm. The same values have been noticed by Hickman et al.<sup>3</sup>.

To evaluate the utility of optic nerve echography in patients with elevated intracranial pressure, Girisgin et al.<sup>22</sup> measured the optic nerve diameter and found 6.4 mm being much larger than those registered in patients with optic neuritis. It follows that the value of this diameter depends on the type of disease, so that it could be used as a suitable diagnostic parameter. It should be added in connection with it that the evaluation of the optic nerve thickness is a simple

noninvasive procedure, which is a potentially useful tool in the assessment and monitoring of patients with different diseases<sup>23</sup>.

The 30-degree test is a noninvasive and painless office technique, providing documentation of a distended subarachnoid optic nerve sheath in true papilledema that spares useless investigations in patients with other conditions that simulate it. As regard the results of the 30-degree test, in the patients with retrobulbar neuritis with a positive result for the B-scan, there appeared to be a reduction in the thickness of the optic nerve after the 30-degree test. In the patients with papillitis (all negative results) Ossoing et al.<sup>13</sup> argued that there was a compressive optic neuropathy at the posterior optic neuritis. In fact, pressure on the sheath caused by oedema, would also offer an acceptable explanation. On the other hand, in patients with papillitis (inflammation in the anterior region), in both tests we measured the part of the optic nerve that was inflamed, so that the negative finding in the 30-degree test was expectable.

We also wished to confirm findings obtained by Dees et al.<sup>14</sup> that there is a correlation between the thickening of the retrobulbar part of the optic nerve and the degree of reduction in visual function. In our patients with neuritis, we found a statistically significant correlation between the reduction in visual acuity and the degree of thickening of the retrobulbar part of the optic nerve. This observation is expectable since it is well-known that oedema on any part of the optic nerve causes a reduction in eye function, and compresses sheaths in enlarged retrobulbar part of the optic nerve.

We were also interested to see whether there is a correlation between the prominence of the optic disc and the degree of thickening of the optic nerve in patients with papillitis. We found no significant correlation which can be explained by the possibility that the degree of oedema at the optic disc depends on the quantity and order of glial elements in the optic disc.

## Conclusion

In our study the retrobulbar part of the optic nerve was thicker in most of the patients with retrobulbar neuritis and in all the patients with papillitis, as compared to the normal subjects. In other words, there are grounds for believing that the diameter larger than 4 mm should be considered pathological. No correlation between the amount of oedema in the optic disk and the degree of thickening of the optic nerve was noticed, but there was a strong negative correlation between visual acuity and thickening of the retrobulbar part of the optic nerve.

## Acknowledgment

The authors would like to express their deep appreciation to Prof. Dušan Ristanović for critical reading of the manuscript and helpful comments.

## R E F E R E N C E S

1. McDonald WI. The significance of optic neuritis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1983; 103: 230–46.
2. Perkin AK. Optic neuritis and multiple sclerosis. *Arch Ophthalmol* 1979; 87: 135–9.
3. Hickman SJ, Toosy AT, Jones SJ, Altmann DR, Miszkulet KA, Mac Manus DG, et al. A serial MRI study following optic nerve mean area in acute optic neuritis. *Brain* 2004; 127: 2498–505.
4. Titlić M, Erceg I, Kovačević T, Gabrić N, Karaman K, Žuljan I, et al. The correlation of changes of the optic nerve diameter in the acute retrobulbar neuritis with the brain changes in multiple sclerosis. *Coll Antropol* 2005; 29: 633–6.
5. Ossoinig KC. A-scan echography and orbital disease. *Mod Probl Ophthalmol* 1975; 14: 203–35.
6. Ossoinig KC, Kaefring SL, McNutt L, Weinstrock SJ. Echographic measurement of the optic nerve. In: White E, Brown DR, editors. *Ultrasound in medicine*. New York: Plenum Press 1977; 3A: 1065–6.
7. Schroeder W. *Ultraschalldiagnostik des Sehnerven Ergebnisse und Differenzialdiagnostischer Nutzen* [dissertation]. Hamburg: School of Medicine; 1979.
8. Schroeder W, Guthoff R. Modellversuche zur Messung des Sehnerven. In: Garnet H, editor. *Proceedings, SIDUO VII*. Munster: Remy; 1979. p. 151–5.
9. Atta HR. *Ophthalmic ultrasound: a practical guide*. New York: Churchill Livingstone; 1996.
10. Hayreh SS. Optic disc oedema in raised intracranial pressure. VI. Associated visual disturbances and their pathogenesis. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 1566–79.
11. Walsh FB, Hoyt WF. *Clinical neuro-ophthalmology*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1969; (2): 2331–718.
12. Hasenfrantz G, Deta-Torre MD, Haigis W. New knowledge of echographic imaging of the optic nerve – experimental and clinical studies. *Ophthalmol* 1995; 92: 51–5.
13. Ossoinig KC, Cennamo G, Frazier-Byrne S. Echographic differential diagnosis of optic nerve lesions. In: Thijssen JM, Verbeek AM, Hillman PE, Gallenga G, editors. *Ultrasonography in ophthalmology*. London: Dr W Junk Publishers; 1995. p. 327–32.
14. Dees C, Buimer R, Dick AD, Atta HR. Ultrasonographic investigation of optic neuritis. *Eye* 1995; 9: 488–94.
15. Gerling J, Janknecht P, Hausen LL, Kommerell G. Diameter of the optic nerve in idiopathic optic neuritis and in anterior ischemic optic neuropathy. *Int Ophthalmol* 1997; 21: 131–5.
16. Guthoff R. *Ultrasound in ophthalmologic diagnosis: a practical guide*. New York: Thieme Medical Publishers Inc; 1991.
17. Byrne SF. The echographic measurement and differential diagnosis of optic nerve lesions. In: Ossoinig KC, editor. *Ophthalmic echography*. London: Dr W Junk Publishers; 1987. p. 571–85.
18. Hob ST. Evaluating the optic nerve and retinal nerve fiber layer: the roles of Heidelberg retina tomography, scanning laser polarimetry and optical coherence tomography. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36: 194–202.
19. Jonas JB, Schmidt AM, Müller JA, Naumann GOH. Optic nerve fiber count and diameter of the retrobulbar optic nerve in normal and glaucomatous eyes. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 1995; 7: 421–4.
20. Beatty S, Good P, McLaughlin J, O'Neill E. Echographic measurements of the retrobulbar optic nerve in normal and glaucomatous eyes. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 43–7.
21. Karim S, Clark RA, Poukens V, Demer JL. Demonstration of systematic variation in human intraorbital optic nerve size by quantitative magnetic resonance imaging and histology. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2004; 45:1047–51.
22. Girisgin AS, Kalkan F, Kocak S, Cander B, Bul M, Semiz M. The role of optic nerve ultrasonography in the diagnosis of elevated intracranial pressure. *Emerg Med J* 2007; 24: 251–54.
23. Newman WD, Hollman AS, Dutton GN, Carachi R. Measurement of optic nerve sheath diameter by ultrasound: a means of detecting acute raised intracranial pressure in hydrocephalus. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1109–13.

The paper received on February 4, 2009.

Accepted on March 3, 2009



## Tolerisanje napora i dispnoja kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća

### Exercise tolerance and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Ivan Čekerevac\*, Zorica Lazić\*, Ljiljana Novković\*, Marina Petrović\*,  
Vojislav Čupurdija\*, Gordana Kitanović† Zoran Todorović§, Olgica Gajović\*

Klinički centar Kragujevac, \*Centar za plućne bolesti, Interna Klinika, †Centar za  
Radiologiju, §Klinika za infektivne bolesti, Kragujevac, Srbija

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Periferna mišićna slabost i nutritivni poremećaji, pre svega gubitak u telesnoj masi, često su prisutni kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP). Cilj ovog rada bio je da pokaže uticaj parametara plućne funkcije, nutritivnog statusa i perifernih skeletnih mišića na tolerisanje napora i pojavu dispnoje kod bolesnika sa HOBP. **Metode.** Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 30 bolesnika sa HOBP u stabilnoj fazi bolesti. Za procenu plućne funkcije korišćeni su spirometrija, telesna pletizmografija i merenje difuzijskog kapaciteta pluća. Tolerisanje napora procenjeno je pomoću šestominutnog testa hodanja (6MWD). Stepem težine dispnoje meren je pomoću Borgove skale. Kod svih bolesnika urađeno je merenje površine poprečnog preseka mišića desne natkolene regije (MTCSA) pomoću kompjuterizovane tomografije. Za procenu nutritivnog statusa korišćen je indeks telesne mase (*body mass index* – BMI). **Rezultati.** Utvrđena je statistički značajna korelacija između parametara plućne funkcije i tolerisanja napora. Stepem opstrukcije disajnih puteva i hiperinflacija pluća značajno su uticali na stepen dispnoje u miru, a naročito nakon opterećenja. Utvrđena je značajna korelacija između MTCSA i tolerisanja napora. Bolesnici sa izraženijom bronhoopstrukcijom, hiperinflacijom pluća i sniženim difuzijskim kapacitetom pluća imali su značajno nižu MTCSA. **Zaključak.** Tolerisanje napora kod bolesnika sa HOBP zavisi od težine bronhoopstrukcije, hiperinflacije pluća i MTCSA. Težina bronhoopstrukcije i hiperinflacije pluća značajno utiču na nivo dispnoje.

#### Ključne reči:

pluća, opstruktivne bolesti, hronične; respiratorna funkcija, testovi; mišići, atrofija; ishrana, poremećaji; napor, fizički.

#### Abstract

**Background/Aim.** Peripheral muscle weakness and nutritional disorders, firstly loss of body weight, are common findings in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The aim of this study was to analyse the impact of pulmonary function parameters, nutritional status and state of peripheral skeletal muscles on exercise tolerance and development of dyspnea in COPD patients. **Methods.** Thirty COPD patients in stable state of disease were analyzed. Standard pulmonary function tests, including spirometry, body pletysmography, and measurements of diffusion capacity were performed. The 6-minute walking distance test (6MWD) was done in order to assess exercise tolerance. Level of dyspnea was measured with Borg scale. In all patients mid thigh muscle cross-sectional area (MTCSA) was measured by computerized tomography scan. Nutritional status of patients was estimated according to body mass index (BMI). **Results.** Statistically significant correlations were found between parameters of pulmonary function and exercise tolerance. Level of airflow limitation and lung hyperinflation had significant impact on development of dyspnea at rest and especially after exercise. Significant positive correlation was found between MTCSA and exercise tolerance. Patients with more severe airflow limitation, lung hyperinflation and reduced diffusion capacity had significantly lower MTCSA. **Conclusion.** Exercise tolerance in COPD patients depends on severity of bronchoobstruction, lung hyperinflation and MTCSA. Severity of bronchoobstruction and lung hyperinflation have significant impact on dyspnea level.

#### Key words:

pulmonary disease, chronic obstructive; respiratory function tests; muscular disorders, atrophic; nutrition disorders; exertion.

## Uvod

Karakteristika hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) je da sa godinama ubrzano opadaju parametri plućne funkcije, zbog čega se bolesnici žale na dispnoju i nepodnošenje fizičkog napora. Slabo podnošenje napora najčešće se objašnjava povećanim disajnim radom i dinamskom hiperinflacijom zbog ograničenja protoka vazduha<sup>1</sup>. Promene u shvatanju HOBP nastaju od pojave rezultata brojnih istraživanja koja su pokazala da kod ovog oboljenja često postoje vanplućni poremećaji, tzv. „sistemski efekti HOBP“<sup>2</sup>. Sistemski efekti HOBP su brojni: sistemska inflamacija, poremećaj stanja uhranjenosti, poremećaj funkcije skeletnih mišića i efekti na drugim organskim sistemima (koštano-skeletni, kardiovaskularni, endokrini, hematopoezni i nervni). I pored činjenice da je gubitak mišićne mase i poremećaj funkcije skeletnih mišića najviše ispitivani sistemski efekat HOBP, mehanizmi njegovog nastanka još uvek su nejasni. Uticaj disfunkcije skeletnih mišića na tolerisanje fizičkog napora predmet je velikog broja istraživača<sup>3</sup>. Skeletni mišići kod obolelih od HOBP pokazuju ubrzanu apoptozu, povećani oksidativni stres i inflamatorne promene<sup>4</sup>. Procena nutritivnog statusa bolesnika sa HOBP pomoću indeksa telesne mase (*body mass index* – BMI) je jednostavna, ali nosi značajna ograničenja, pošto ne daje kvalitativne informacije o telesnim tkivima<sup>5</sup>. Telesni sastav se menja sa starenjem jer se povećava masna masa i visceralna mast u telu, a smanjuje masa skeletnih mišića. Za procenu telesnog sastava najčešće se koriste indirektno metode: antropometrijsko merenje debljine potkožnog masnog tkiva, dvostruka apsorpcijometrija X zračenja (DEXA), bioelektrična impedanca. Osim procene telesnog sastava, sve više je pokušaja da se proceni stanje periferne muskulature procenom mase i funkcije mišića. Brojni autori pokazali su da mišićna slabost nije ravnomerno raspoređena kod bolesnika sa HOBP<sup>6</sup>. Fizička neaktivnost podlaktica i natkolene regije u poređenju sa nadlakticama, verovatni je uzrok smanjenja mase i slabosti mišića ovih regija. Procena funkcije i mase skeletne muskulature kod bolesnika sa HOBP uglavnom se izvodi u predelu natkolene regije.

Cilj ovog rada bio je da pokaže uticaj parametara plućne funkcije, nutritivnog statusa i perifernih skeletnih mišića na pojavu dispnoje i tolerisanje napora kod obolelih od HOBP.

## Metode

Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 30 bolesnika sa HOBP (21 muškarac i devet žena), koji su lečeni u Centru za plućne bolesti Kliničkog centra Kragujevac tokom 2007–2008. godine. Kriterijum za uključivanje bila je stabilna faza bolesti (bez terapije sistemskim kortikosteroidima u poslednje četiri nedelje). Protokol ispitivanja bio je odobren od strane lokalnog etičkog komiteta i dobijen je pismeni pristanak od svakog bolesnika za učešće u ispitivanju. Kriterijum za isključenje bila je nemogućnost testiranja plućne funkcije i izvođenja šestominutnog testa hodanja (6-MWD), preležani infarkt mi-

okarda u prethodna četiri meseca, prisustvo nestabilne angine pectoris i srčane insuficijencije (New York Heart Association – NYHA III, IV).

Ispitivanja plućne funkcije obuhvatila su spirometriju (Master Screen Pneumo Jaeger Germany), mereći forsirani vitalni kapacitet (FVC), inspirijumski vitalni kapacitet (VC), forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi (FEV1) i odnos FEV1/FVC. Telesnom pletizmografijom (Master Screen Body Jaeger, Germany) meren je otpor u disajnim putevima pri mirnom disanju (Raw), respiratorna konduktansa (sGaw), torakalni gasni volumen na kraju mirnog ekspirijuma (TGV), rezidualni volumen (RV) i totalni plućni kapacitet (TLC), kao i odnos RV/TLC. Mereni su difuzioni kapacitet pluća za CO (TLco) i koeficijent difuzije (TLco/Va) (Master Screen Diffusion Jaeger Germany).

Kod svih ispitanika je urađen je 6-MWD. Test je izvođen na distanci od 30 metara i merena je ukupno pređena distanca.

Za procenu stepena dispnoje korišćena je modifikovana desetostepena Borgova skala. Merenje stepena dispnoje rađeno je u miru i nakon napora (6-MWD).

Za procenu nutritivnog statusa korišćen je BMI, koji predstavlja odnos telesne mase izražene u kilogramima i kvadrata telesne visine izražene u metrima. Pothranjenost određuje BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>, normalnu uhranjenost BMI 18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>, prekomernu telesnu masu BMI = 25–29,9 kg/m<sup>2</sup> i gojaznost BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>.

Kod svih bolesnika urađeno je merenje površine poprečnog preseka mišića desne natkolene regije (MTCSA – *mid-high muscle cross-sectional area*) na sredini između pubične simfize i donjeg kondila femura pomoću kompjuterizovane tomografije (CT – Toshiba Scanner TSX 101A). Merenjem površine tkiva određivana je MTCSA sa gustinom od 40 do 100 Hounsfield jedinica (HU). Koristili smo indeks MTCSA/površina femura kako bi se izbegao efekat telesne visine. Svi snimci analizirani su slepo od strane jednog istraživača.

Za opis opštih karakteristika ispitanika u posmatranim grupama kao i rezultata dobijenih na osnovu urađenog testa koristili smo metod deskriptivne statistike. Za ispitivanje povezanosti između parametara koristili smo korelaciju, a njeno prikazivanje i tumačenje značajnosti pomoću koeficijenta linearne korelacije. Multivarijantnom regresionom analizom ispitivali smo uticaj pojedinih varijabli kao nezavisnih prediktora za posmatrane parametre (tolerisanje napora, stepen dispnoje u miru i naporu).

## Rezultati

Opšte karakteristike ispitanika prikazane su u tabeli 1.

Procenjajući težinu bolesti u skladu sa preporukama Globalne Inicijative za HOBP (GOLD) sa blagom HOBP bilo je tri (10%), sa srednje teškom sedam (23,3%), sa teškom 14 (46,6%), a sa veoma teškom šest (20%) bolesnika. Svi bolesnici u stadijumu IV imali su hroničnu respiratornu insuficijenciju (četiri – tip I, dva – tip II). Prosečna vrednost PaO<sub>2</sub> u ovoj grupi bolesnika bila je 7,01 ± 1,3 KPa (od 5,7 do 7,6 KPa), a PaCO<sub>2</sub> 7,45 ± 2,1 KPa (od 5,3 do 9,1 KPa).

Rezultati merenja plućne funkcije prikazani su u tabeli 2.

Tabela 1

Opšte karakteristike	vrednosti
Prosečna starost (god), $\bar{x} \pm SD$	68,82 $\pm$ 9,64
Muškarci, n (%)	21 (70,0)
Žene, n (%)	9 (30,0)
Stadijum bolesti I, n (%)	3 (10,0)
Stadijum bolesti II, n (%)	7 (23,3)
Stadijum bolesti III, n (%)	14 (46,6)
Stadijum bolesti IV, n (%)	6 (20,0)
Trajanje bolesti (god), $\bar{x} \pm SD$	5,37 $\pm$ 3,24
Aktuelni pušač, n (%)	16 (53,3)
Bivši pušač, n (%)	13 (43,4)
Nepušač, n (%)	1 (3,3)
Intezitet pušenja (paklo/godina), $\bar{x} \pm SD$	35,10 $\pm$ 17,14

Tabela 2

## Parametri plućne funkcije u posmatranoj grupi ispitanika

Parametri plućne funkcije	$\bar{x} \pm SD$
VC (%)	72,41 $\pm$ 23,53
FEV <sub>1</sub> (%)	46,04 $\pm$ 16,81
FVC (%)	70,99 $\pm$ 21,32
TLC (%)	119,57 $\pm$ 28,02
TGV (%)	173,02 $\pm$ 42,55
RV (%)	226,53 $\pm$ 68,7
RV / TLC	62,71 $\pm$ 10,88
Raw (Kpa <sup>-1</sup> s)	0,56 $\pm$ 0,31
sGaw	0,39 $\pm$ 0,06

VC – vitalni kapacitet; FEV<sub>1</sub> – forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi; FVC – forsirani vitalni kapacitet; TLC – totalni plućni kapacitet; TGV – torakсни gasni volumen na kraju mirnog ekspirijuma; RV – rezidualni volumen; Raw – otpor u disajnim putevima pri mirnom disanju; sGaw – respiratorna konduktansa

Analiza nutritivnog statusa i MTCSA rezultati prikazani su u tabeli 3. Nije nađena statistički značajna razlika vrednosti odnosa MTCSA/koštana površina femura između polova ( $p = 0,15$ ).

Da BMI nije precizan pokazatelj očuvanosti mase skeletnih mišića, najbolje ilustruju slike 1 i 2.

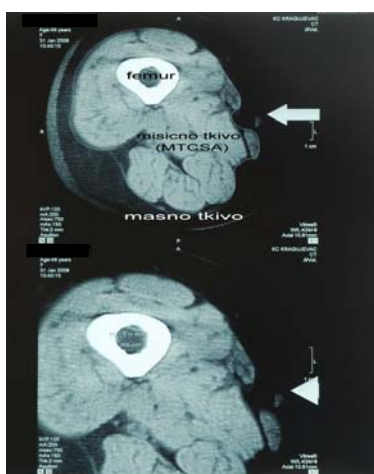
Na slici 1 prikazan je CT nalaz ispitanika sa najmanjim, a na slici 2 sa najvećim odnosom MTCSA/ površina femura.

Tabela 3

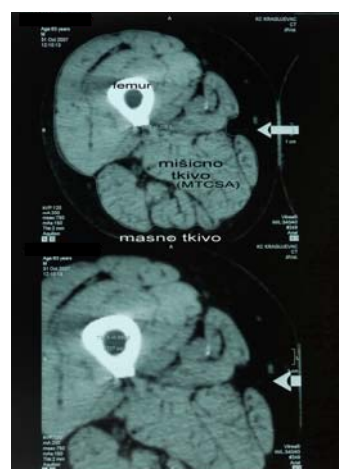
## Vrednosti MTCSA i BMI u posmatranoj grupi ispitanika

Ispitanici	MTCSA (cm <sup>2</sup> ) $\bar{x} \pm SD$	MTCSA / koštana površina femura, ( $\bar{x} \pm SD$ )	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) $(\bar{x} \pm SD)$
Cela grupa (n = 30)	99,92 $\pm$ 14,5	13,31 $\pm$ 4,2	23,7 $\pm$ 5,4
Muškarci (n = 21)	111,02 $\pm$ 15,6	13,44 $\pm$ 5,4	23,6 $\pm$ 4,9
Žene (n = 9)	83,91 $\pm$ 14,3	13,06 $\pm$ 4,8	21,3 $\pm$ 4,2

MTCSA – površina poprečnog preseka mišića desne natkolene regije; BMI – indeks telesne mase



Sl. 1 – Kompjuterizovana tomografija bolesnika sa najmanjim odnosom MTCSA/koštana površina femura



Sl. 2 – Kompjuterizovana tomografija bolesnika sa najvećim odnosom MTCSA/koštana površina femura

Zanimljivo je da su oba bolesnika pripadala kategoriji normalno uhranjenih na osnovu BMI. Bolesnik sa najmanjim odnosom MTCSA/ površina femura (8,45) imao je BMI = 22,14 kg/m<sup>2</sup>, dok je kod bolesnika sa najvećim odnosom MTCSA/ površina femura (17,24), BMI iznosio 22,58 kg/m<sup>2</sup>.

Prosečan skor Borgove skale dispnoje u miru bio je 1,5 ± 0,72 (od 0 do 4), a nakon napora 3,36 ± 1,62 (od 0,5 do 5). Srednja vrednost pređene distance tokom 6-MWD za celu grupu ispitanika iznosila je 322 ± 108 m. Nije bilo statistički značajne razlike u pređenoj distanci prema polu ispitanika (muškarci 322 ± 114 m; žene 321 ± 110 m,  $p = 0,23$ ). Ispitivanjem povezanosti parametara plućne funkcije sa tolerisanjem napora utvrdili smo da bolesnici sa težim stepenom opstrukcije disajnih puteva (niži FEV<sub>1</sub>%) značajno lošije tolerišu fizički napor ( $r = 0,638$ ,  $p = 0,000$ ). Bolesnici sa izraženijom hiperinflacijom pluća teže tolerišu fizički napor (negativna povezanost između RV/TLC i pređene distance,  $r = -0,610$ ,  $p = 0,001$ ). Takođe, povećan otpor u disajnim putevima (Raw) negativno je uticao na tolerisanje napora ( $r = -0,557$ ;  $p = 0,002$ ), kao i snižen difuzijski kapacitet pluća ( $r = 0,406$ ,  $p = 0,036$ ).

Naši rezultati pokazali su da masa periferne skeletne muskulature značajno utiče na tolerisanje napora (pređenu

distancu tokom 6-MWD), za razliku od BMI (tabela 4, slike 3 i 4).

Analizirali smo uticaj parametara plućne funkcije na stepen dispnoje. Zaključili smo da bolesnici sa izraženijom bronhoopstrukcijom i hiperinflacijom pluća imaju teži stepen dispnoje u miru (FEV<sub>1</sub>% i Borgova skala,  $r = -0,388$ ,  $p = 0,037$ ; RV/TLC i Borgova skala,  $r = 0,41$ ,  $p = 0,027$ ). Takođe dispnoja u miru bila je izraženija kod bolesnika sa nižim vrednostima difuzijskog kapaciteta pluća (TLco i Borgova skala dispnoje,  $r = -0,443$ ,  $p = 0,021$ ). Stepem bronhoopstrukcije i hiperinflacije pluća značajno su uticali na nivo dispnoje nakon fizičkog napora (FEV<sub>1</sub>% i Borgova skala  $r = -0,516$ ,  $p = 0,004$ ; RV/TLC i Borgova skala  $r = 0,528$ ,  $p = 0,003$ ).

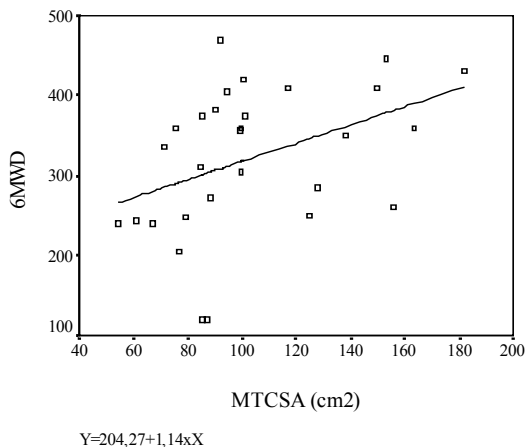
Za razliku od plućne funkcije masa periferne skeletne muskulature i BMI nisu uticali na stepen dispnoje kako u miru, tako i u naporu.

Bolesnici sa izraženijom bronhoopstrukcijom, hiperinflacijom pluća i sniženim difuzijskim kapacitetom pluća imali su značajno manju masu perifernih skeletnih mišića. Indeks telesne mase bio je značajno niži kod bolesnika sa većim stepenom hiperinflacije pluća i sniženim difuzijskim kapacitetom pluća (tabela 5, slike 5 i 6).

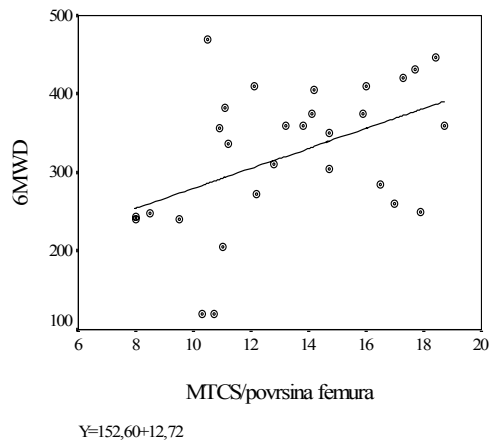
**Tabela 4**  
**Povezanost BMI, MTCSA i tolerisanja napora**

Parametri	r/p
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) – 6MWD(m)	0,127 (0,512)
MTCSA (cm <sup>2</sup> ) – 6MWD (m)	0,412 (0,026)
MTCSA/ površina femura – 6 MWD(m)	0,501 (0,006)

MTCSA – površina poprečnog preseka mišića desne natkolene regije; BMI – indeks telesne mase



**Sl. 3 – Korelacija između površine poprečnog preseka mišića desne natkolene regije (MTCSA) i tolerisanja napora**



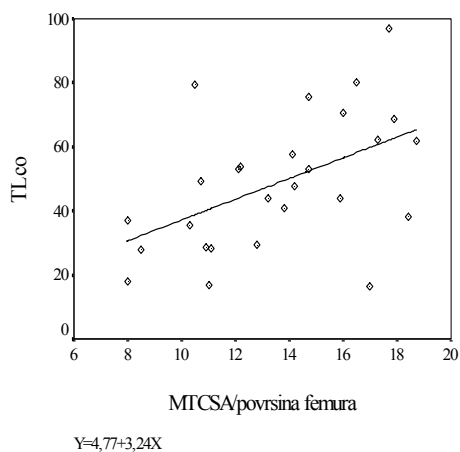
**Sl. 4 – Korelacija između površine poprečnog preseka mišića desne natkolene regije (MTCSA)/površina femura i tolerisanja napora**

**Tabela 5**  
**Povezanost parametara plućne funkcije sa BMI i MTCSA**

Posmatrane korelacije	r/p
FEV <sub>1</sub> (l) – MTCSA/ površina femura	0,374 (0,046)
RV/TLC – MTCSA / površina femura	-0,380 (0,042)
TLco – MTCSA/ površina femura	0,501 (0,008)
TGV (%) – BMI	-0,433 (0,019)
TLco – BMI	0,537 (0,004)

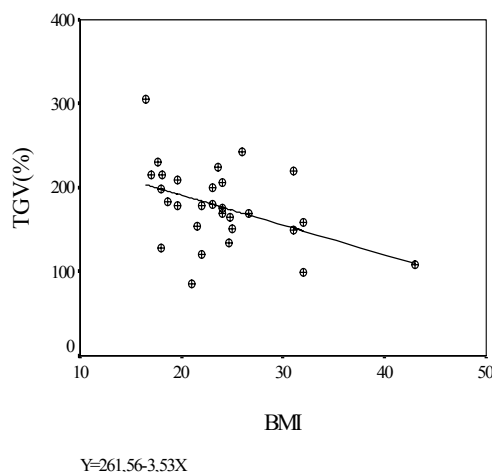
MTCSA – površina poprečnog preseka mišića desne natkolene regije; BMI – indeks telesne mase; FEV<sub>1</sub> – forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi; RV/TLC – rezidualni volumen / totalni plućni kapacitet; TLco – difuzioni kapacitet pluća za CO; TGV – torakalni gasni volumen na kraju mirnog ekspirijuma





**Sl. 5 – Korelacija između površine poprečnog preseka mišića desne natkolene regije (MTCSA)/površina femura i difuzionog kapaciteta pluća za CO (TLco)**

Analizirajući odnos stanja uhranjenosti, telesnog sastava i težine HOBP u skladu sa preporukama Globalne Inicijative za HOBP, naši rezultati pokazali su da sa povećanjem težine bolesti dolazi do smanjenja BMI i mase perifernih skeletnih mišića. Međugrupnom analizom dobijene razlike za odnos MTCSA/površina femura, uočena je statistički značajna razlika između grupe bolesnika u I i IV stadijumu bolesti (Bonferroni test;  $p = 0,015$ ) (tabela 6).



**Sl. 6 – Korelacija između indeksa telesne mase (BMI) i površine femura i difuzionog kapaciteta pluća za CO (TLco)**

letno-mišićne mase. Bernarad i sar.<sup>6</sup> pokazali su da je slabost skeletnih mišića povezana sa atrofijom perifernih mišića procenjenom pomoću MTCSA. Oni su pokazali da se ukupna mišićna atrofija može objasniti pojedinačnom atrofijom mišićnih vlakana.

Naši rezultati pokazali su da ukupna telesna masa ne utiče značajno na tolerisanje napora. Međutim, jasno smo pokazali da smanjenje mišićne mase natkolene regije ima značajan

**Tabela 6**

**Odnos težine HOBP, stanja uhranjenosti i MTCSA**

Parametri	NYHA stadijum HOBP ( $\bar{x} \pm SD$ )			
	I	II	III	IV
FEV <sub>1</sub> (%)	82,72 ± 11,43	64,12 ± 13,45	38,75 ± 12,43	21,32 ± 13,64
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29,52 ± 9,47	27,74 ± 8,36	22,21 ± 10,43	21,14 ± 11,27
MTCSA (cm <sup>2</sup> )	122,51 ± 32,4	117,16 ± 24,43	96,6 ± 17,96	95,7 ± 19,74
MTCSA/površina femura	16,21 ± 4,76	15,01 ± 6,24	12,34 ± 4,85	10,8 ± 3,21

HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća; BMI – indeks telesne mase; MTCSA – površina poprečnog preseka mišića desne natkolene regije; FEV<sub>1</sub> – forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi

Multivarijantnom regresionom analizom nijedan od analiziranih faktora (parametri plućne funkcije, BMI, MTCSA) nije se izdvojio kao nezavisni prediktor za tolerisanje napora, stepen dispnoje u miru, kao i nakon napora kod ispitivanih bolesnika sa HOBP.

### Diskusija

Bolesti respiratornog sistema ograničavaju fizičku aktivnost zbog neadekvatnog povećanja ventilacije u odnosu na povećane metaboličke zahteve. Kod bolesnika sa HOBP težina opstrukcije disajnih puteva može da igra glavnu ulogu u smanjenju njihove fizičke aktivnosti<sup>7</sup>. Rezultati našeg istraživanja takođe su pokazali da bolesnici sa izraženijom bronhoopstrukcijom i hiperinflacijom teže tolerišu fizički napor. Postavlja se pitanje koliko je često oštećenje periferne muskulature i kako ono utiče na tolerisanje napora u HOBP. U studiji Debigaré i sar.<sup>8</sup> pokazano je da su bolesnici sa MTCSA < 70 cm<sup>2</sup> imali značajno veći odnos kortizol/dehidroepindrosteron ukazujući na izraženiji katabolizam u grupi bolesnika sa gubitkom ske-

uticaj na lošije tolerisanje napora. Na značaj gubitka skeletne mišićne mase kao ograničavajućeg faktora u tolerisanju napora kod bolesnika sa HOBP ukazuje i Mattson i sar.<sup>9</sup>. Neki istraživači<sup>10,11</sup> pokazali su da su smanjenje mišićne mase i mišićna disfunkcija kod bolesnika sa HOBP posledica fizičke neaktivnosti, acidoze, hipoksemije, hronične inflamacije, malnutricije, pridruženih bolesti, teških egzacerbacija i primene kortikosteroida. Utvrdili smo da gubitak mišićne mase može postojati uz očuvanu ukupnu telesnu masu, što je potvrđeno i u drugim istraživanjima<sup>12</sup>. Dominantan gubitak mišićnog tkiva u odnosu na masno tkivo sa naglašenom razgradnjom proteina uglavnom je povezan sa sistemskom inflamacijom i karaktersitičan je nalaz u kaheksiji. To je u suprotnosti sa smanjenim nutritivnim unosom ili gladovanjem, gde se razvija adaptivni mehanizam za očuvanje mišićnog tkiva. Jasno je da kompjuterizovana tomografija ne može biti rutinska metoda za evaluaciju mišićne mase kod bolesnika sa HOBP. Sa druge strane, antropometrijska merenja ne mogu predvideti MTCSA sa dovoljnom preciznošću<sup>13</sup>. Razlika između procenjene i MTCSA merene CT može biti do 30%. Povezanost atrofije skeletnih mišića i loši-

jeg tolerisanja napora može ukazati na korist od kontrolisane fizičke aktivnosti, nutritivne potpore i terapije anabolicima kod bolesnika sa HOBP.

Ispitujući povezanost parametara plućne funkcije sa stepenom dispnoje našli smo da bolesnici sa izraženijom bronhoopstrukcijom, hiperinflacijom pluća i nižim vrednostima difuzijskog kapaciteta pluća imaju izraženiju dispnoju. Sahebjami i sar.<sup>14</sup> ispitujući uticaj plućne funkcije na težinu dispnoje kod bolesnika sa HOBP našli su da difuzijski kapacitet pluća predstavlja najbolji prediktor težine dispnoje.

### Zaključak

Bolesnici sa izraženijom bronhoopstrukcijom, hiperinflacijom i sniženim difuzijskim kapacitetom pluća lošije tolerišu fizički napor, imaju veći stepen dispnoje kako u miru, tako i u naporu. Smanjenje mišićne mase natkolene regije, koje je izraženije u odmaklom stadijumu HOBP, takođe značajno doprinosi smanjenom tolerisanju napora.

### L I T E R A T U R A

1. *Marin J, Carrizo M, Gascon M, Sanchez A, Gallego B.* Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1395–99.
2. *Agusti A.* Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should). *Proceedings of the ATS* 2007; 4(7): 522–25.
3. *Polkey MI.* Peripheral muscle weakness in COPD: where does it come from? *Thorax* 2003; 58(9): 741–42.
4. *Couillard A, Prefaut C.* From muscle disuse to myopathy in COPD: potential contribution of oxidative stress. *Eur Respir J* 2005; 26(4): 703–19.
5. *Wagner D.* Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008; 31(3): 492–501.
6. *Bernard S, Leblanc P, Whitton F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, et al.* Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 629–34.
7. *Eisner M, Iribarren C, Yelin E, Sidney S, Katz P, Ackerson L, et al.* Pulmonary function and the risk of functional limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Epidemiol* 2008; 167(9): 1090–101.
8. *Debigare R, Cote CH, Maltais F.* Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. Clinical relevance and mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1712–17.
9. *Mattson P, Martin J.* Emphysema-induced reductions in locomotory skeletal muscle contractile function. *Exp Physiol* 2005; 90(4): 519–25.
10. *Couillard A, Prefaut C.* From muscle disuse to myopathy in COPD: potential contribution of oxidative stress. *Eur Respir J* 2005; 26(4): 703–19.
11. *Montes de Oca M, Lueb E, Torres S, De Sanctis J, Hernandez N, Talamo C.* Peripheral muscle alterations in non-COPD smokers. *Chest* 2008; 133(1): 13–8.
12. *Jagoe R, Engelen M.* Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 52–63.
13. *Heymsfield SB, McManus C, Smith J, Stevens V, Nixon DW.* Anthropometric measurements of muscle mass: revised equations for calculating bone-free muscle area. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 680–90.
14. *Sahebjami H, Sathianpitayakul E.* Influence of body weight on the severity of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 172: 886–90.

Rad primljen 04. II 2009.  
Revizija 30. III 2009.  
Prihvaćen 12. VI 2009.



## Uloga hiperprolaktinemije u kreiranju citomorfoloških karakteristika sekreta dojke

### Significance of hyperprolactinemia for cytomorphologic features of breast secretions

Danijela Radojković\*, Slobodan Antić\*, Milica Pesić\*, Milan Radojković†, Dijana Bašić‡, Tatjana Radjenović-Petković§, Saša Radenković\*, Ivan Ilić||

Klinički centar, \*Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, †Hirurška klinika, ‡Psihijatrijska klinika, §Klinika za plućne bolesti, ||Institut za patologiju, Niš, Srbija

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Sindrom sekretne dojke je klinički entitet kojim se mogu prezentovati različite bolesti poput infekcija dojki (nepuerperalni i puerperalni mastitisi), intraduktusnih papiloma, fibroadenoma, karcinoma dojke i hiperprolaktinemijskog sindroma. Cilj prospektivne kliničke studije bio je da se odrede citološke karakteristike mamarnog sekreta kod bolesnika sa hiperprolaktinemijom i uloga hormona rasta, folikostimulirajućeg, luteinizirajućeg i tireostimulišućeg hormona u njihovom kreiranju. **Metode.** Pedeset bolesnica sa sindromom sekretne dojke bilo je podeljeno na kliničku grupu (27 bolesnica sa hiperprolaktinemijom i sindromom sekretne dojke) i kontrolnu grupu I (23 bolesnice sa normalnim prolaktinom i sindromom sekretne dojke). Kontrolnu grupu II činile su bolesnice kliničke grupe nakon normalizacije serumskog prolaktina posle sprovedene terapije. Serumске koncentracije prolaktina, folikostimulirajućeg i luteinizirajućeg hormona određivane su radioimunološkim analizama, korišćenjem komercijalnih kompleta IRMA hPRL, hLH i hFSH, (INEP, Zemun, Srbija), a koncentracije hormona rasta i tireostimulišućeg hormona komercijalnim kompletima LKB-wallac. Za citološko ispitivanje mamarnog sekreta korišćene su standardne tehnike bojenja hematoksilin-eozin i May-Grünwald/Giemsma. **Rezultati.** U mamarnom sekretu bolesnika kliničke grupe zabeleženo je statistički značajno češće prisustvo lipidnog i proteinskog materijala nego kod bolesnica kontrolne grupe I ( $p < 0,01$ ). Značajno češće vi-

đene su duktusne epitelne ćelije ( $p < 0,05$ ) i duktusni histiociti ( $p < 0,001$ ) u kliničkoj grupi nego u kontrolnoj grupi I. Makrofagi su bili procentualno češće zastupljeni (44,44%) u kliničkoj grupi, nego u kontrolnoj grupi I (17,39%). Prisustvo eritrocita bilo je značajno niže u kliničkoj grupi, nego u kontrolnoj grupi I ( $p < 0,001$ ). Nakon normalizacije serumskog prolaktina, pored značajne redukcije mamarne sekrecije ( $p < 0,01$ ), utvrđeno je i smanjeno prisustvo lipidne ( $p < 0,01$ ) i proteinske komponente ( $p < 0,01$ ), kao i svih ostalih celularnih kategorija ( $p < 0,01$ ). **Zaključak.** Tropni hormoni poput hormona rasta, tireostimulišućeg, folikulos-timulirajućeg i luteinizirajućeg hormona, nisu pokazali značajnu ulogu u kreiranju citoloških karakteristika mamarnog sekreta. Najizraženiju ulogu prolaktin je ispoljio u domenu sekretorne aktivnosti duktusnog sistema dojke, čineći sekret bogatim lipidnim i proteinskim materijalom. Kao posledica sinteze i sekrecije mleka, pod uticajem hiperprolaktinemije, celularnost mamarnog sekreta se povećava prisustvom duktusnih epitelnih ćelija, duktusnih histiocita i „penušavih ćelija“ – makrofaga. Ove citološke kategorije dovode do indirektnog zaključka da hiperprolaktinemija može inicirati periduktusnu i intraduktalnu sterilnu inflamaciju koja se stišava sa normalizacijom serumskog prolaktina.

**Ključne reči:** hiperprolaktinemija; dojka; citologija; eksudati i transudati; bradavice.

#### Abstract

**Background/Aim.** Nipple discharge syndrome is a clinical entity capable of presenting various disorders such as mammary infection (nonpuerperal and puerperal mastitis), intraductal papillomas, fibroadenoma, breast cancer and hyperprolactinemia syndrome. The aim of the study was to determine differences in cytological features of mammary secretion in patients with hyperprolactinemia and those with

normal serum prolactin levels and to define the role of growth hormone, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone and thyroid-stimulating hormone in creating cellular profile of breast secretion. **Methods.** The study included 50 patients with nipple discharge syndrome. The patients were divided into the clinical group (27 patients with hyperprolactinemia and nipple discharge) and the control group I (23 patients with normal serum prolactin and nipple discharge). The control group II included the patients of the

clinical group achieving normalised serum prolactin levels after the treatment of hyperprolactinemia. Serum prolactin, follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone levels were assessed by RIA using commercial kits IRMA hPRL, hLH and hFSH, (INEP, Zemun, Serbia) while serum growth hormone and thyroid-stimulating hormone levels were assessed by RIA using commercial kits LKB-wallac. Cytologic evaluation of samples, taken from all the patients with mammary secretion, was done using standard techniques of staining Haematoxylin-eosin and May-Grünwald/Giemsa. **Results.** Our results showed a significantly higher presence of lipid and protein material in clinical group, in comparison with the control group I ( $p < 0.01$ ). Also, our data demonstrated significantly higher number of ductal epithelial cells ( $p < 0.05$ ) and ductal histiocities ( $p < 0.001$ ) in the clinical group, compared with the control group I. Macrophages frequency was proportionally higher in clinical group (44.44%) compared the control group I (17.39%). Erythrocytes were significantly lower in the clinical group ( $p < 0.001$ ) than in the control group I.

## Uvod

Sindrom sekretne dojke je klinički entitet kojim se mogu prezentovati različite bolesti poput infekcija dojki (nepuerperalni i puerperalni mastitisi), intraduktusnih papiloma, fibroadenoma, karcinoma dojke i hiperprolaktinemijskog sindroma<sup>1</sup>.

Razvoj i proliferacija normalnog tkiva marnarne žlezde u velikoj su meri zavisni od hormona. Sinhronizovanim delovanjem veoma složenih sistema neuroendokrinih veza omogućena je stalna transformacija normalnog tkiva dojke u skladu sa životnim dobom žene. Normalno tkivo dojke pokazuje svojevrstu sposobnost da se histološki prezentuje neseekretornim alveolarnim epitelnim ćelijama, koje se mogu transformisati do visokodiferentovanih ćelija laktacije. Prolaktin (PRL) smatra se jednim od najvažnijih induktora razvoja marnarne žlezde, mamopoeze i laktogeneze<sup>2</sup>. Od izolovanja prolaktina početkom tridesetih godina prošlog veka, do danas, sinergističkim pristupom biohemije, fiziologije, molekularne i celularne biologije otkrivena je čitava kaskada delovanja prolaktina na tkivo dojke od proliferacije i diferencijacije do laktogeneze<sup>3</sup>.

Citološki pregled sekreta dojke pripada grupi neinvazivnih dijagnostičkih metoda. Pogodan je za bolesnice koje odbijaju biopsiju, a od velike je važnosti u dijagnostici i praćenju sindroma sekretne dojke.

Celularnost sekreta dojki kod zdravih žena u premenopauzi tokom menstrualnog ciklusa minimalno se menja, ali to nije limitirajući faktor za korektnu analizu sekreta dojke, te se ova dijagnostička procedura ne mora izvoditi u nekom posebnom periodu menstrualnog ciklusa<sup>4</sup>.

Uzorkovani materijal preko bradavice dojke, bilo aspiracijom ili duktusnom lavažom, predstavlja proteinsku sekreciju duktusnog sistema i duktalnih epitelnih ćelija. Samim tim, materijal prezentuje događaje na nivou ćelije i dinamiku sekretornih procesa u dojka<sup>5</sup>.

Imajući u vidu sve veću učestalost bolesnica sa sindromom sekretne dojke, brojne patološke entitete koji se mogu klinički

Significantly decreased mammary secretion ( $p < 0.01$ ), lower lipid ( $p < 0.01$ ) and protein synthesis ( $p < 0.01$ ), and less presence of all cellular categories ( $p < 0.01$ ) were obtained after normalization of serum prolactin levels. **Conclusion.** Growth hormone, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone and thyroid-stimulating hormone did not show significant influence on creating cytological features of mammary secretion. The most expressive role, hyperprolactinemia demonstrated in the domain of mammary ductal secretory activity, making mammary secretion reach in lipid and protein material and simultaneously increasing number of ductal epithelial cells, ductal histiocytes and "foam cells"-macrophages. These cytological findings indicate that hyperprolactinemia promote periductal and intraductal steril inflammation which withdraws after serum prolactin normalization.

**Key words:**  
**hyperprolactinemia; breast; cytology; exudates and transudates; nipples.**

prezentovati ovim sindromom i niz nerazjašnjenih relacija između hormonskog statusa i citomorfoloških karakteristika marnarnog sekreta, sprovedena je prospektivna klinička studija sa ciljem da se ispita uticaj hiperprolaktinemije na citološki sastav marnarnog sekreta, kao i da se odredi uloga folikostimulirajućeg hormona (FSH), luteinizirajućeg hormona (LH), tireostimulišućeg hormona (TSH) i hormona rasta (STH) u kreiranju citoloških karakteristika sindroma sekretne dojke.

## Metode

Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 50 bolesnica sa sindromom sekretne dojke. Kliničku grupu činile su bolesnice sa hiperprolaktinemijom i sindromom sekretne dojke ( $n = 27$ ). Nakon dijagnostičke procedure, sprovedene sa ciljem otkrivanja uzroka hiperprolaktinemije, koja je pored anamneze i kliničkog pregleda obuhvatala i vizuelizaciju hipofizne regije kompjuterizovanom tomografijom (CT) i/ili nuklearnom magnetnom rezonancijom (NMR), ordinirana je terapija bronkriptin. Dinamika kontrolnih pregleda bolesnica iz kliničke grupe prilagođena je svakoj bolesnici ponaosob u vremenskom intervalu od 6 do 24 meseca. Kontrolnu grupu I činile su bolesnice sa sindromom sekretne dojke i normalnom koncentracijom prolaktina u serumu ( $n = 23$ ), a kontrolnu grupu II bolesnice kliničke grupe nakon normalizacije koncentracije prolaktina u serumu posle sprovedene terapije u vremenskom intervalu od 6 do 24 meseca.

Serumske koncentracije PRL, LH, FSH određivane su radioimunološkim analizama (RIA) primenom komercijalnih kompleta IRMA hPRL, hLH i hFSH, INEP Zemun-Beograd, Srbija. Za određivanje koncentracije TSH i STH korišćeni su komercijalni kompleta LKB-wallac.

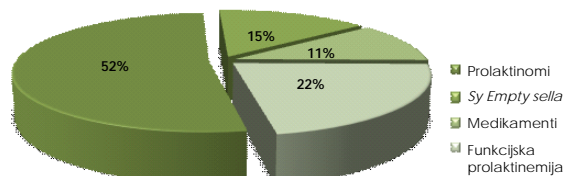
Ispitivanje citoloških karakteristika sekreta dojki radeno je kod svih bolesnica obuhvaćenih studijom. Za citološko proučavanje uzetih razmaza korišćene su standardne tehnike bojenja: hematoksilin-eozin (klasična HE) i May-Grünwald/Giemsa.

Svetlosnom mikroskopijom (proizvođač Olympus, model B × 50 sa fabrički ugrađenim fotoaparatom) utvrđene su citološke karakteristike razmaza sekreta dojke ispitivanih bolesnica. Detektovane promene su fotografisane i prezentovane.

Statistička značajnost učestalosti pojedinih citoloških parametara u kliničkoj grupi u odnosu na kontrolnu grupu I, određivana je  $\chi^2$  (hi-kvadrat) testom. Takođe, vršeno je poređenje zastupljenosti citoloških parametara između kliničke grupe i kontrolne grupe II.

### Rezultati

Bolesnice kliničke grupe bile su statistički značajno mlađe od bolesnica kontrolne grupe, ali je najveći broj bolesnica obe grupe bio starosti između 31 i 40 godina (tabele 1 i 2).



Sl. 1 – Učestalost uzroka hiperprolaktinemije u kliničkoj grupi (bolesnice sa hiperprolaktinemijom i sindromom sekretne dojke)

Koncentracije TSH i STH bile su u granicama referentnih vrednosti svih bolesnica obuhvaćenih ovom studijom, te nisu statistički obrađivane i poređene.

Tabela 1

Prosečna starost (god.) bolesnica iz kliničke i kontrolne grupe I					
Grupa bolesnica	n	$\bar{x} \pm SD$	Cv	t	p
Klinička grupa	27	36,52 ± 9,58	26,23	2,079	0,0430
Kontrolna grupa I	23	42,26 ± 9,91	23,46		

Klinička grupa – bolesnice sa hiperprolaktinemijom i sindromom sekretne dojke

Kontrolna grupa I – bolesnice sa normalnom prolaktinemijom i sindromom sekretne dojke

Tabela 2

### Učestalost sindroma sekretne dojke kod bolesnica iz kliničke i kontrolne grupe za određene periode života

Životno doba (god.)	Klinička grupa		Kontrolna grupa I	
	n	%	n	%
do 20	2	7,41	0	0,00
21–30	5	18,52	2	8,70
31–40	10	37,04	9	39,13
41–50	8	29,63	8	34,78
51–60	2	7,41	3	13,04
preko 60	0	0,00	1	4,35
Ukupno	27	100,00	23	100,00

Klinička grupa – bolesnice sa hiperprolaktinemijom i sindromom sekretne dojke

Kontrolna grupa I – bolesnice sa normalnom prolaktinemijom i sindromom sekretne dojke

Učestalost različitih uzroka hiperprolaktinemije kod bolesnica kliničke grupe prikazana je na slici 1.

Najviša zabeležena vrednost PRL u kliničkoj grupi bila je 4017 mU/L, a najniža 664 mU/L. Srednja vrednost povišenih koncentracija PRL u kliničkoj grupi bila je 1702,71 ± 926,81.

Odstupanja koncentracije LH i FSH od referentnih vrednosti za određenu fazu menstrualnog ciklusa u kliničkoj i kontrolnim grupama, prikazana su u tabeli 3.

Citološkim ispitivanjem mamarnog sekreta videne su sledeće kategorije: lipidni materijal, proteinska komponenta, duktusni histiociti, duktusne epitelne ćelije, papile, bakterije, inflamacijske ćelije, eritrociti, makrofagi i skvamozne ćelije epitela (slike 2–8). Tumorske ćelije nisu otkrivene ni kod jedne bolesnice. Učestalost verifikovanih kategorija u kliničkoj i kontrolnim grupama prikazana je u tabeli 4.

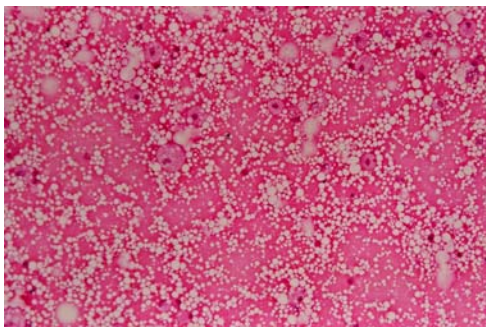
Tabela 3

### Koncentracije luteinizirajućeg hormona (LH) i folikulostimulirajućeg hormona (FSH) u kliničkoj i kontrolnoj grupi u različitim fazama menstrualnog ciklusa (m. c.)

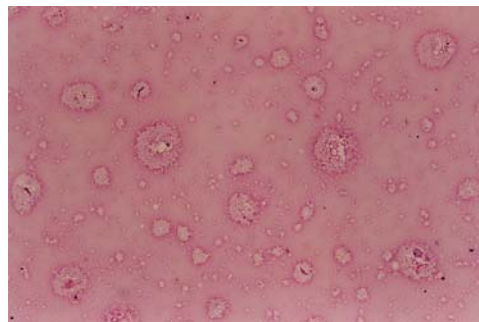
Odstupanja koncentracija LH i FSH	Klinička grupa		Kontrolna grupa I	
	n	%	n	%
LH snižen/FSH normalan u sredini m.c.	17	62,96	1	4,35
LH normalan/FSH snižen u sredini m.c.	2	7,41	0	0,00
LH snižen/FSH snižen u sredini m.c.	0	0,0	1	4,35
LH povišen/FSH normalan u folik.fazi m.c.	0	0,0	1	4,35

Klinička grupa – bolesnice sa hiperprolaktinemijom i sindromom sekretne dojke

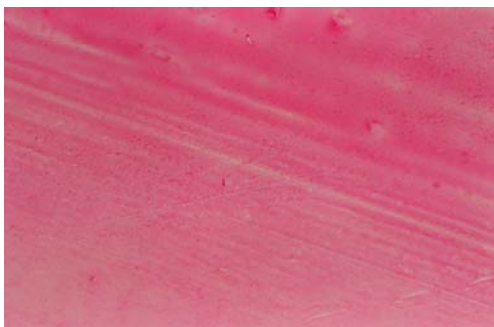
Kontrolna grupa I – bolesnice sa normalnom prolaktinemijom i sindromom sekretne dojke



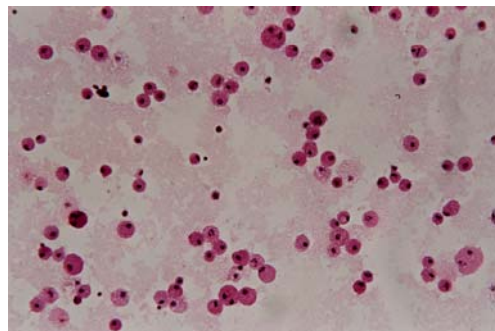
SI. 2 – Pretežno lipidne vakuole kod bolesnica kliničke grupe (bolesnice sa hiperprolaktinemijom i sindromom sekretne dojke) (HE,  $\times 10$ )



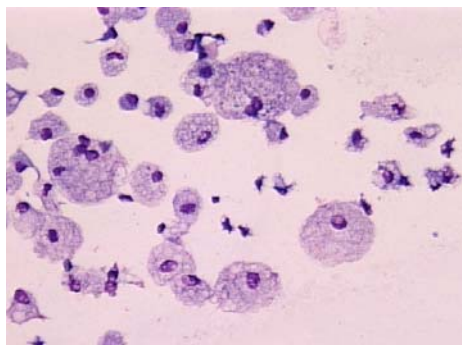
SI. 5 – Masa malih lipidnih vakuola u makrofagima, kod bolesnica kliničke grupe (bolesnice sa hiperprolaktinemijom i sindromom sekretne dojke) (HE,  $\times 2,5$ )



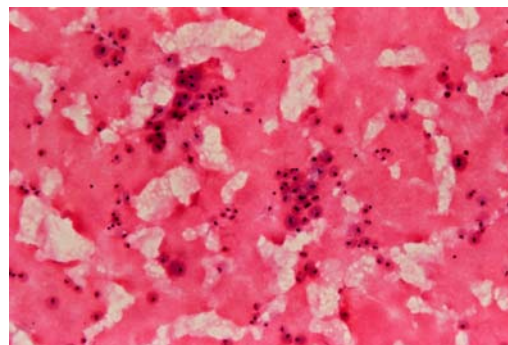
SI. 3 – Proteinski sadržaj i retki duktusni histiociti kod bolesnica kontrolne grupe II (bolesnice kliničke grupe kod kojih je došlo do normalizacije prolaktinemije) (HE,  $\times 10$ )



SI. 6 – Duktusni histiociti od bolesnica kliničke grupe (bolesnice sa hiperprolaktinemijom i sindromom sekretne dojke) (HE,  $\times 10$ )



SI. 4 – May-Grunwald/Giemsa 30: „Penušave ćelije“ kod bolesnica kliničke grupe (bolesnice sa hiperprolaktinemijom i sindromom sekretne dojke)



SI. 7 – Duktusni histiociti, neutrofili i proteinski sadržaj kod bolesnica kliničke grupe (bolesnice sa hiperprolaktinemijom i sindromom sekretne dojke) (HE,  $\times 10$ )

Tabela 4

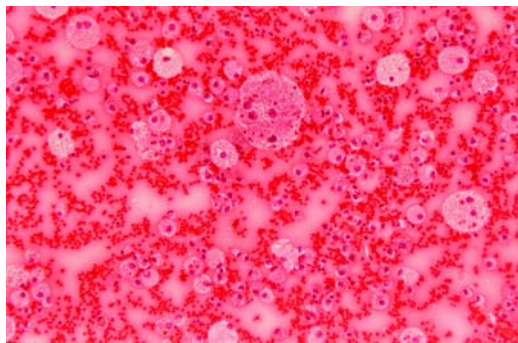
Citološki nalaz sekreta dojke u kliničkoj grupi i kontrolnim grupama I i II

Citološki nalaz	Klinička grupa		Kontrolna grupa II		Kontrolna grupa I	
	n	%	n	%	n	%
Lipidni materijal	26	96,30	0	0,00	0	0,00
Proteinski materijal	27	100,00	3	11,11	12	52,17
Duktusni histiociti	26	96,30	2	7,41	12	52,17
Duktusne epitelne ćelije	17	62,96	0	0,00	6	26,09
Papile	1	3,70	0	0,00	5	21,74
Bakterije	0	0,00	0	0,00	2	8,70
Ćelije zapaljenja (Eo, Ne)	6	22,22	0	0,00	6	26,09
Eritrociti	0	0,00	0	0,00	8	34,78
Tumorske ćelije	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Makrofagi	12	44,44	3	11,11	4	17,39
Skvamozne ćelije epitela	3	11,11	0	0,00	5	21,74

Klinička grupa – bolesnice sa hiperprolaktinemijom i sindromom sekretne dojke

Kontrolna grupa II – bolesnice kliničke grupe kod kojih je došlo do normalizacije prolaktinemije posle sprovedene terapije

Kontrolna grupa I – bolesnice sa normalnom prolaktinemijom i sindromom sekretne dojke



**Sl. 8 – Masa eritrocita, multinuklearni makrofagi, neutrofil i bledoružičast proteinski sadržaj kod bolesnica kontrolne grupe I (bolesnice sa normalnom prolaktinemijom i sindromom sekretne dojke) (HE,  $\times 10$ )**

### Diskusija

Nakon sprovedenog dijagnostičkog postupka i otkrivanja uzroka hiperprolaktinemijskog sindroma kod 25 bolesnica kliničke grupe ordinirana je terapija bromokriptinom. Kod preostale dve bolesnice uzrok hiperprolaktinemije bio je medikamentni (terapija sulpiridom), te je samom obustavom sulpirida (u dogovoru sa psihijatrom) došlo do normalizacije nivoa prolaktina. Bromokriptinska terapija uvedena je postepeno kod svih bolesnica. Počinjalo se sa 1,25 mg uveče da bi doza na svaka tri dana bila povećavana za 1,25 mg do normalizacije prolaktina, nakon čega se nastavljalo sa tom dozom bromokriptina do prve kontrole nakon šest meseci. Ni kod jedne bolesnice neželjni efekti bromokriptina nisu bili izraženi u toj meri da bi to zahtevalo prekid terapije. Kod svih bolesnica kliničke grupe postignuta je normalizacija koncentracije prolaktina. Nakon 6-mesečne terapije bromokriptinom kod tri bolesnice kliničke grupe verifikovan je ponovni porast PRL i pored redovnog uzimanja leka. S obzirom na to da je kod njih dijagnostikovana trudnoća, dalja terapija je obustavljena.

U okviru kliničke grupe nije zabeležena značajna razlika u citološkom nalazu mamarnog sekreta u odnosu na uzrok hiperprolaktinemije.

Rezultati ovog ispitivanja pokazali su visok stepen anovulatornih menstrualnih ciklusa kod bolesnica kliničke grupe, što je u korelaciji sa podacima iz literature da čak i umerena hiperprolaktinemija može prouzrokovati poremećaj menstrualnog ciklusa i anovulatornost uz skraćenje lutealne faze<sup>6-8</sup>. Značajna normalizacija FSH i LH u kontrolnoj grupi II ide u prilog zaključku da ova dva gonadotropna hormona nemaju direktan uticaj na citološki sastav mamarnog sekreta. Njihova uloga u kreiranju citoloških karakteristika je indirektna i u zavisnosti od koncentracije prolaktina.

Mamarne duktalne epitelne ćelije, produkuju, sekretuju i metabolišu većinu biološki važnih sastojaka, koji su pronađeni u sekretu dojki i u fiziološkim i u patološkim stanjima<sup>9</sup>. Lipidni i proteinski materijali smatraju se sekretornom komponentom duktalnih epitelih ćelija i kao takvi reprezentuju celularna dešavanja i dinamiku sekretornog procesa u dojka<sup>5</sup>. Rezultati ovog ispitivanja pokazuju veoma izraženu pozitivnu korelaciju hiperprolaktinemije i lipidnog materijala

u sekretu dojke bolesnica kliničke grupe, što nedvosmisleno ide u prilog hipotezi da prolaktin, vezujući se za svoje specifične receptore na površini duktalnih epitelih ćelija, pokreće intracelularno složene mehanizme za sintezu lipida (slika 2). Proces sinteze i sekretovanja lipidne komponente ne zavisi od uzroka hiperprolaktinemije i u potpunosti se povlači sa normalizacijom serumskog prolaktina (slika 3). Značajno veći broj bolesnica kliničke grupe sa proteinskim materijalom u mamarnom sekretu ide u prilog razmišljanju da prolaktin ima važno mesto i u ekstrahovanju aminokiselina iz krvotoka i proizvodnji proteina mleka. Rezultati ovog ispitivanja pokazali su selektivnu sekretornu aktivnost duktusnih epitelih ćelija kod bolesnica i I i II kontrolne grupe. Ta selektivnost ogleda se u potpunom odsustvu lipidnog materijala i mogućoj sekreciji proteinskog materijala, što može ukazivati da se ekstrakcija aminokiselina iz krvotoka, sinteza proteina intracelularno i sekrecija sintetizovanih proteina u duktalni sistem, ne odigrava isključivo pod uticajem prolaktina.

Značajno češće prisustvo duktalnih epitelih ćelija, „penušavih ćelija“ (makrofaga), duktalnih histiocita i procentualno češća zastupljenost inflamatornih ćelija zabeležena je u mamarnom sekretu kliničke grupe. Ovi citološki nalazi mogu se smatrati posledicom povećane sinteze lipida i proteina započete pod primarnim uticajem hiperprolaktinemije. Hiperprolaktinemija, bez obzira na etiopatogenetski mehanizam njenog nastanka, dovodi do povećane sinteze i sekrecije mleka. Staza mleka u galaktiformnim kanalima dovodi do dilatacije mlečnih kanala i aktiviranja makrofaga koji procesom fagocitoze pokušavaju da uklone sekret iz duktusnog sistema. Time se može objasniti visok stepen pozitivne korelacije između hiperprolaktinemije i „penušavih ćelija“ kod bolesnica iz naše kliničke grupe (slike 4 i 5). Ispitivanja novijeg datuma, sprovedena na osnovu imunohistoheimijskih pretraga i nalaza elektronske mikroskopije, vrlo su precizna za poreklo „penušavih ćelija“ u sekretu dojke, smatrajući ih isključivo makrofazima koji su takav izgled dobili nakon procesa fagocitoze<sup>10, 11</sup>. Dilatirani izvodni kanali vremenom postaju ispunjeni granuliranim, nekrotičnim, acidofilnim detritusom koji uglavnom, sadrži makrofage pune lipida (lipomakrofage). Nakupljeni debri izaziva sterilnu upalu vodova i uzrokuje atrofiju i nekrozu epitela koji oblaže unutrašnjost galaktiformnih kanala, te se ovim patogenetskim mehanizmom može objasniti veća zastupljenost duktusnih epitelih ćelija u sekretu dojke bolesnica sa hiperprolaktinemijom. Staza mleka uslovljava ekstravazaciju glandulne sekrecije kroz zid duktusa, što izazva periduktusnu inflamaciju<sup>12</sup>. Prisustvo histiocita u sklopu ove periduktusne inflamacije sasvim je očekivano. Duktusni histiociti jesu tkivni makrofazi, koji još nisu aktivirani za proces fagocitovanja. Njihovo prisustvo u tkivu dojke indirektno je znak nespecifičnog inflamacijskog procesa. Da bi se našli u lumenu mlečnih kanala u sastavu sekreta dojke, moraju iz tkiva dojke da produ membranu na kojoj leže duktusne epitelne ćelije. Mehanizam kojim histiociti dospevaju u lumen duktusnog sistema je nepoznat, ali ni u kom slučaju ne mogu predstavljati normalan nalaz prilikom citološkog pregleda sekreta dojke. Nesumnjivo je da prolaktin, na izvestan način menja permeabilnost membrane duktalnih epitelih ćelija, jer se tokom hiper-

prolaktinemije povećava sekretorna aktivnost, za koju je predušlov ekstrahovanje mnogih supstrata iz krvotoka (poput aminokiselina, slobodnih masnih kiselina, elektrolita)<sup>5, 9</sup>. Ova povećana permeabilnost bazalne membrane može omogućiti i histiocitima (tkivnim makrofazima) da iz periduktalnog tkiva dospeju u lumen mlečnih kanala. Evidentni citološki nalazi periduktusne i intraduktusne sterilne inflamacije kod bolesnica kliničke grupe ukazuju da hiperprolaktinemija može pokrenuti inflamaciju bez patogenog bakterijskog uzročnika (slike 6 i 7). Potpuno povlačenje inflamacijskih ćelija u kontrolnoj grupi II ukazuju na stišavanje intraduktusne i periduktusne inflamacije sa normalizacijom serumskog prolaktina.

Nalaz eritrocita u sekretu dojke po pravilu privlači veliku pažnju s obzirom na to da postoje brojni podaci iz literature koji ovaj citološki nalaz vezuju za veću učestalost karcinoma dojke<sup>13,14</sup>. Ni kod jedne bolesnice sa hiperprolaktinemijom ova kategorija nije pronađena u mamarnom sekretu. Statistički značajno češći nalaz eritrocita kod bolesnica kontrolne grupe I i pored odsustva citološke atipije duktusnih

epitelnih ćelija i samih tumorskih ćelija, zahteva veću pozornost i češće i opsežije praćenje bolesnica sa ovim nalazom u mamarnom sekretu (slika 8).

### Zaključak

Tropni hormoni STH, TSH, FSH i LH nemaju značajnu ulogu u kreiranju citoloških karakteristika mamarnog sekreta.

Uticao hiperprolaktinemije na citološki sastav mamarnog sekreta je višestruk. Najizraženiju ulogu prolaktin ispoljava u domenu sekretorne aktivnosti duktusnog sistema dojke, čineći sekret bogatim lipidnim i proteinskim materijalom. Kao posledica sinteze i sekrecije mleka, pod uticajem hiperprolaktinemije, mamarni sekret povećava celularnost prisustvom duktusnih epitelih ćelija, duktusnih histiocita i „penušavih ćelija“ – makrofaga. Ove citološke kategorije dovode do indirektnog zaključka da hiperprolaktinemija može inicirati periduktusnu i intraduktusnu sterilnu inflamaciju koja se stišava sa normalizacijom serumskog prolaktina.

### L I T E R A T U R A

1. *Sakorafas GH*. Nipple discharge: current diagnostic and therapeutic approaches. *Cancer Treat Rev* 2001; 27(5): 275–82.
2. *Liu X, Robinson GW, Wagner KU, Garrett L, Boris AW, Hennighausen L*. Stat5a is mandatory for adult mammary gland development and lactogenesis. *Genes Dev* 1997; 11: 179–86.
3. *Hennighausen L, Robinson GW, Wagner KU, Liu X*. Prolactin signaling in mammary gland development. *J Biol Chem* 1997; 272(12): 7567–69.
4. *Mitchell G, Trott PA, Morris L, Coleman N, Sauter E, Eeles RA*. Cellular characteristics of nipple aspiration fluid during the menstrual cycle in healthy premenopausal women. *Cytopathology* 2001; 12(3): 184–96.
5. *Malatesta M, Mannello F, Bianchi G, Sebastiani M, Gazzanelli G*. Biochemical and ultrastructural features of human milk and nipple aspirate fluids. *J Clin Lab Anal* 2000; 14(6): 330–5.
6. *Biller BM*. Hyperprolactinemia. *Int J Fertil Womens Med* 1999; 44(2): 74–7.
7. *Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, Molitch M, Olive D, Rebar R et al*. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999; 44(12): 1075–84.
8. *Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S*. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ* 2003; 169 (6): 575–83.
9. *Vizoso F, Diez-Itza I, Sanchez LM, Tuya AF, Ruibal A, Lopez-Otin C*. Relationship between serum prolactin levels and protein composition of breast secretions in nonlactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(2): 525–9.
10. *Krishnamurthy S, Snieg N, Ordonez NG, Hunt KK, Kuerer HM*. Characterization of foam cells in nipple aspirate fluid. *Diagn Cytopathol* 2002; 27(5): 261–4.
11. *King BL, Crisi GM, Tsai SC, Haffty BG, Phillips RF, Rimm DL*. Immunocytochemical analysis of breast cells obtained by ductal lavage. *Cancer* 2002; 96(4): 244–9.
12. *Peters F, Schuth W*. Hyperprolactinemia and nonpuerperal mastitis (duct ectasia). *JAMA* 1989; 261(11): 1618–20.
13. *Dey P and Dhar KK*. Cytologic evaluation of nipple discharge in relation to mammary neoplasia. *J Assoc Physicians India* 1994; 42(5): 369–70.
14. *Florio MA, Fama F, Giacobbe G, Pollicino A, Scarfo P*. Nipple discharge: personal experience with 2818 cases. *Chir Ital* 2003; 55(3): 357–64.

Rad primljen 5. II 2009.  
Revizija 24. III 2009.  
Prihvaćen 6. VII 2009.





## Uloga radiofrekventne kateter ablacije akcesornog puta u sekundarnoj prevenciji malignih tahiaritmija kod bolesnika sa Wolff-Parkinson-White sindromom

The role of the accessory pathway radiofrequency catheter ablation in the secondary prevention of the malignant tachyarrhythmias in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome

Nebojša Mujović\*, Miodrag Grujić\*, Stevan Mrđa\*, Aleksandar Kocijančić\*,  
Tatjana Potpara\*, Marija Polovina\*, Nataša Mujović†

Klinički centar Srbije, \*Klinika za kardiologiju, Institut za kardiovaskularne bolesti,  
†Služba za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Beograd, Srbija

### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Pojava atrijske fibrilacije (AF) kod bolesnika sa Wolff-Parkinson-White (WPW) sindromom može dovesti do ventrikularne fibrilacije (VF) usled brzog sprovođenja akcesornim putem (AP). Cilj istraživanja bio je da utvrdi dugoročnu efikasnost radiofrekventne (RF) kateter-ablacije AP u sekundarnoj prevenciji VF kod bolesnika sa WPW sindromom. **Metode.** Istraživanje je obuhvatilo 192 bolesnika sa WPW sindromom i simptomatskim tahiaritmijama koji su lečeni RF ablacijom AP u našoj ustanovi u periodu 1994–2007. godine, a koji su bili dostupni kliničkom praćenju više od tri meseca nakon intervencije. **Rezultati.** Pre ablacije, VF registrovana je kod 27 bolesnika (14,1%). Kod 14 bolesnika (51,9%) VF bila je prva manifestacija WPW sindroma. Pojavi VF prethodilo je izrazito fizičko ili psihičko naprezanje u 17,1% slučajeva, alkoholni abuzus u 2,9% i neadekvatna intravenska primena lekova u 28,6%. U 40% slučajeva došlo je do spontane pojave VF, a okolnosti pojave VF nisu bile poznate kod 11,4% slučajeva. Nakon intervencije, svih 27 bolesnika sa istorijom VF klinički su praćeni 5,7 ± 3,3 godina. Kod 20 bolesnika kojima je urađena uspešna ablacija AP nije zabeležen smrtni ishod, sinkopa i komorska tahiaritmija nakon intervencije. Nakon neuspešne ablacije AP, kod 4 od 7 bolesnika zabeležen je recidiv paroksizmalne supraventrikularne tahikardije i/ili atrijske fibrilacije sa preekscitacijom; kod jednog od ovih bolesnika nakon šest godina od intervencije došlo je do VF sa smrtnim ishodom. **Zaključak.** Ventrikularna fibrilacija može biti prva manifestacija WPW sindroma, koja je često precipitirana psihofizičkim stresom ili neadekvatnom primenom lekova. Uspešna eliminacija AP perkutanom RF kateter-ablacijom visoko je efikasna u sekundarnoj prevenciji malignih tahiaritmija kod bolesnika sa WPW-sindromom.

### Ključne reči:

wolf-parkinson-vajtov sindrom; fibrilacija pretkomora; elektrokoagulacija; fibrilacija komora; prognoza.

### Abstract

**Background/Aim.** The occurrence of atrial fibrillation (AF) in the presence of an accessory pathway (AP) that conducts rapidly is potentially lethal because the rapid ventricular response may lead to ventricular fibrillation (VF). The aim of the study was to determine long-term efficacy of AP catheter-ablation using radiofrequency (RF) current in secondary prevention of VF in WPW patients. **Methods.** Study included a total of 192 symptomatic WPW patients who underwent RF catheter-ablation of AP in our institution from 1994 to 2007 and were available for clinical follow-up for more than 3 months after procedure. **Results.** Before ablation, VF was recorded in total of 27 patients (14.1%). In 14 of patients (51.9%) VF was the first clinical manifestation of WPW syndrome. A total of 35 VF episodes were identified in 27 patients. The occurrence of VF was preceded by physical activity or emotional stress in 17.1% of cases, by alcohol abuse in 2.9% and by inappropriate intravenous drug administration in 28.6%. In addition, no clear precipitating factor was identified in 40% of VF cases, while informations about activities preceding 11.4% of VF episodes were not available. The follow-up of 5.7 ± 3.3 years was obtained in all of 27 VF patients. Of the 20 patients who underwent successful AP ablation, all were alive, without syncope or ventricular tachyarrhythmias during long-term follow-up. In 4 of 7 unsuccessfully treated patients, recurrence of supraventricular tachycardia and/or preexcited atrial fibrillation were recorded; one of these patients suddenly died of VF, 6 years after procedure. **Conclusion.** In significant proportion of WPW patients, VF was the first clinical manifestation of WPW syndrome, often precipitated by physical activity, emotional stress or inappropriate drug administration. Successful elimination of AP by percutaneous RF catheter-ablation is highly effective in secondary prevention of life-threatening tachyarrhythmias in patients with ventricular preexcitation.

### Key words:

wolf-parkinson-white syndrome; atrial fibrillation; catheter ablation; ventricular fibrillation; prognosis.

## Uvod

Pojava atrijalne fibrilacije (AF) u prisustvu atrioventrikularnog (AV) akcesornog puta (AP), koji ima sposobnost brzog anterogradnog sprovođenja sa pretkomora na komore, može dovesti do komorske tahiaritmije, hemodinamskog kolapsa, ventrikularne fibrilacije (VF) i naprasne smrti<sup>1</sup>. Godišnji rizik od naprasne smrti kod bolesnika sa preekscitacijom kreće se od 0,1%, kod asimptomatskih bolesnika, do 30% kod bolesnika koji su prethodno preživeli VF<sup>2,3</sup>.

U poslednje dve decenije perkutana kateter-ablacija AP primenom radiofrekventne (RF) energije postala je prva terapijska opcija u lečenju bolesnika sa Wolff-Parkinson-White (WPW) sindromom i paroksizmalnim tahikardijama i tahiaritmijama, zbog svoje visoke efikasnosti i niskog periproceduralnog rizika<sup>4-6</sup>. Smatra se da metoda pruža mogućnost definitivnog izlečenja bolesnika sa AP i paroksizmalnim tahiaritmijama i da je efikasnija i isplativija u odnosu na hroničnu antiaritmijску terapiju<sup>4,5</sup>. Osim toga, pokazano je da se metoda uspešno može izvoditi i u manjim elektrofiziološkim centrima<sup>6</sup>.

Mehanizam nastanka naprasne smrti kod bolesnika sa WPW sindromom nije u potpunosti rasvetljen, ali je opšte prihvaćeno da paroksizam recipročne tahikardije degeneriše u AF sa preekscitacijom i brzom komorskom frekvencijom, a zatim u VF<sup>1,7</sup>. Stoga se očekuje da ablacija AP primenom RF energije, eliminiše rizik od naprasne smrti nakon uspešne procedure. Međutim, do sada je samo jedna studija ispitivala dugogodišnju efikasnost RF ablacije u sekundarnoj prevenciji naprasne smrti kod bolesnika sa WPW sindromom i istorijom malignih tahiaritmija<sup>7</sup>.

Cilj ovog rada bio je da se utvrdi dugoročna efikasnost RF ablacije AP u sekundarnoj prevenciji malignih tahiaritmija kod bolesnika sa WPW-sindromom koji su lečeni u našoj ustanovi.

## Metode

Istraživanje je obuhvatilo 245 konsekutivnih bolesnika sa manifestnim AP i WPW-sindromom, koji su u periodu od jula 1994. do decembra 2007. godine lečeni RF kateter-ablacijom u Institutu za kardiovaskularne bolesti Kliničkog Centra Srbije. Definisani su sledeći ulazni kriterijumi: postojanje preekscitacije (delta talasa) u sinusnom ritmu, simptomatski paroksizmi tahikardija i/ili tahiaritmija posredovanih akcesornim putem pre ablacije i dostupnost bolesnika kliničkom praćenju više od tri meseca nakon finalne ablacije.

Pre kateter-ablacije kod svih bolesnika izvršen je fizički pregled, dvodimenzionalni ehokardiogram sa doplerom, dok je kod bolesnika sa bolom u grudima urađena i selektivna koronarografija. Na osnovu ovih podataka postavljena je dijagnoza i klasifikacija eventualno pridružene strukturne bolesti srca i/ili komorbiditeta.

Podaci o kliničkim tahikardijama i tahiaritmijama (vrsta, učestalost, trajanje, frekvencija, okolnosti pojave aritmije, hemodinamski status bolesnika, potreba za farmakološkom i/ili DC-kardioverzijom i sl.) u kliničkom toku bolesti pre i posle ablacije, dobijeni su pregledom kompletne medicinske

dokumentacije, tj. svih raspoloživih elektrokardiograma (EKG) i zapisa holtera, otpusnih lista i nalaza prethodnih elektrofizioloških studija.

Stalno prisustvo delta-talasa u sinusnom ritmu u svim EKG nalazima označeno je kao perzistentna preekscitacija, dok je prolazno prisustvo delta-talasa u sinusnom ritmu (bez ili sa antiaritmijском terapijom) obeleženo kao intermitentna preekscitacija.

Terminom ortodromna recipročna tahikardija označena je supraventrikularna tahikardija (SVT), tj. tahikardija sa uzanim QRS kompleksima (< 120 ms). Terminom antidromna recipročna tahikardija označena je tahikardija sa širokim QRS kompleksima ( $\geq 120$  ms), čija morfologija odgovara morfologiji preekscitacije u sinusnom ritmu. Atrijalnom fibrilacijom (AF) sa preekscitacijom označeno je lepršanje pretkomora sa tahiapolutnom aritmijom komora i širokim QRS kompleksima, čija morfologija odgovara morfologiji delta talasa u sinusnom ritmu. Minimalni RR interval tokom AF odgovarao je najkraćem intervalu između dva susedna R-zupca na snimljenom EKG-u. Pojmom ventrikularnog flatera i/ili ventrikularne fibrilacije (VFL/VF) označena je maligna tahiaritmija sa komorskom frekvencijom  $\geq 300$ /min ili neogranizovana komorska električna aktivnost, koja je bila praćena hemodinamskim kolapsom i gubitkom svesti i koja je zahtevala primene mera kardio-pulmonalne reanimacije sa kardioverzijom ili defibrilacijom spoljašnjim DC šokom.

Svi antiaritmici, osim amjodarona, obustavljeni su 2–3 dana pre procedure. Nakon lokalne infiltrativne anestezije za vaskularni pristup korišćene su femoralna vena i/ili arterija. Akcesornim putevima na mitralnom prstenu pristupano je retrogradno iz aorte i leve komore ili transeptalno sa pretkomorske strane, dok je akcesornim putevima na trikuspidnom prstenu pristupano iz donje šuplje vene i desne pretkomore. Kvadrupolarnim ablativnim kateterom sprovedeno je bipolarno intrakardijalno mapiranje i utvrđivana je precizna lokalizacija AP. Ablacija AP vršena je primenom konvencionalne RF struje, propuštane između distalne elektrode ablativnog katetera (4 mm) i neutralne kožne elektrode, postavljene u nivou leve skapule. Procedura je rađena pod kontrolom fluoroskopije u tzv. temperaturnom modu sa limitom od 50–60 °C i 30–60 W. Lokalizacija AP (levostrani, septalni, desnostrani) ustanovljena je prema radiografskoj poziciji vrha katetera na mestu uspešne ablacije u levom kosom položaju (45–60 °C). Nakon 30 min od poslednje primene RF struje programiranom stimulacijom iz desne pretkomore i desne komore potvrđen je stabilan blok u AP i isključene su druge dugotrajne tahikardije i/ili tahiaritmije.

Kliničko praćenje započelo je prvog dana posle finalne ablacije, a završilo se danom poslednjeg pregleda ili smrti bolesnika. Svi bolesnici rutinski su ambulantno kontrolisani nakon 1, 3 i 6 meseci od ablacije, a zatim jednom godišnje. Od jula 2005. do decembra 2007. godine svi bolesnici su sistematski pozvani radi završnog kontrolnog pregleda. Prikupljeni su podaci o simptomima i upotrebi antiaritmijских lekova nakon ablacije, analizirana je celokupna medicinska dokumentacija nakon intervencije i snimljen je standardni 12-kanalni elektrokardiogram (EKG). Povratak delta talasa ili recipročnih tahikardija tokom kliničkog praćenja smatran

je povratkom sprovođenja preko AP. Odsustvo delta-talasa na kontrolnim EKG-ima uz odsustvo simptomatskih tahikardija i tahiaritmija pri kliničkom praćenju više od tri meseca, smatrano je trajnom eliminacijom AP. Podaci o okolnostima i uzroku smrti dobijeni su od porodice bolesnika i iz odgovarajuće medicinske dokumentacije.

Normalnost distribucije svih kontinuiranih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovim testom. Kontinuirane varijable sa normalnom raspodelom predstavljene su kao srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija (SD), a međusobne razlike su analizirane Studentovim  $t$  testom za dva nezavisna uzorka. Kontinuirane varijable sa asimetričnom distribucijom predstavljene su kao medijana i opseg (minimalna i maksimalna vrednost), a međusobne razlike ispitivane su Mann-Whitney-evim testom. Kategorijske varijable predstavljene su kao procenti i njihove razlike testirane su  $\chi^2$  testom ili Fisherovim testom, u zavisnosti od veličine uzorka.

## Rezultati

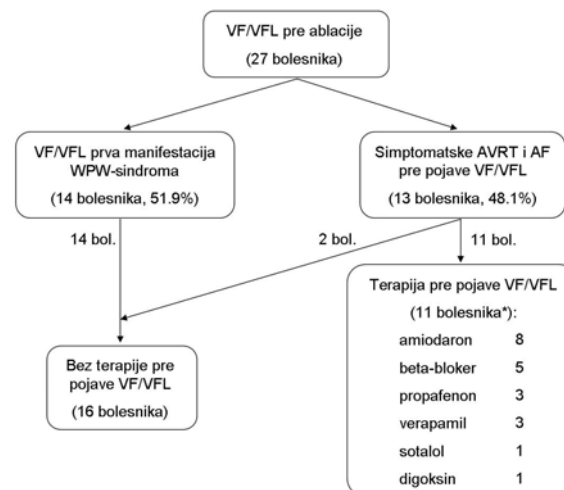
Od ukupno 245 analiziranih bolesnika, 192 bolesnika (78,4%) ispunili su prethodno definisane kriterijume za ulazak u istraživanje. U studijskoj populaciji bilo je 130 muškaraca i 62 žene, dok je srednje doba na inicijalnoj ablaciji iznosilo  $41,2 \pm 13,8$  godine (najmlađi bolesnik imao je 16 godina, a najstariji 77 godina).

Pre ablacije, 27 od ukupno 192 bolesnika (14,1%) imali su VF/VFL nakon koje su uspešno reanimirani. Pridružena strukturna bolest srca dijagnostikovana je kod pet od 27 bolesnika (18,5%) sa malignom tahiaritmijom: tri bolesnika imala su dilatativnu kardiomiopatiju, a dva koronarnu bolest. Usporedna analiza osnovnih demografskih, kliničkih i elektrofizioloških karakteristika bolesnika sa i bez malignih tahiaritmija pre ablacije prikazana je u tabeli 1.

Bolesnici koji su preživeli VF/VFL češće su bili muškarci ( $p = 0,045$ ), koji su prethodno imali registrovanu AF sa pre-

ekscitacijom ( $p = 0,041$ ) i kraći minimalni RR interval tokom AF ( $p = 0,023$ ). Kod bolesnika sa VF/VFL pre ablacije uočena je tendencija ka češćem prisustvu stalne preekscitacije ( $p = 0,086$ ), postojanju levostranih AP ( $p = 0,07$ ) i višestrukih AP ( $p = 0,106$ ), ali nije dostignuta statistička značajnost.

Klinička prezentacija bolesnika sa WPW-sindromom koji su preživeli maligne tahiaritmije pre ablacije i istorija bolesti pre procedure prikazani su na slici 1. Pojava maligne tahiaritmije sa hemodinamskim kolapsom bila je prva klinička manifestacija WPW-sindroma kod 14 od 27 bolesnika (51,9%). Kod preostalih 13 bolesnika (48,1%), pojavi VF/VFL prethodili su simptomatski i hemodinamski stabilni



Sl. 1 – Klinička prezentacija i istorija bolesti bolesnika sa WPW-sindromom, koji su preživeli maligne tahiaritmije pre ablacije akcesornog puta

VF/VFL – ventrikularna fibrilacija/flater; AVRT – atrioventrikularna recipročna tahikardija; AF – atrijalna fibrilacija; \*od ukupno 11 bolesnika koji su lečeni medikamentnom terapijom pre pojave malignih tahiaritmija, 4 bolesnika lečena su monoterapijom, a ostalih 7 bolesnika kombinovanom antiaritmijom terapijom

Tabela 1

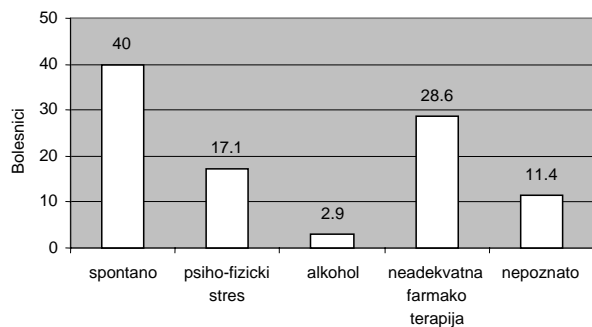
Osnovne karakteristike bolesnika pre lečenja ablacijom akcesornog puta

Karakteristike bolesnika	sa VFL/VF pre ablacije (n = 27)	bez VFL/VF pre ablacije (n = 165)	<i>p</i>
Pol (muški/ženski) [n (%)]	23 (85) / 4 (15)	107 (65) / 58 (35)	0,045
Godine pri pojavi prvih simptoma [medijana (opseg)]	30 $\pm$ 16 30 (0–57)	27 $\pm$ 14 24 (0–59)	0,267
Godine života pri poslednjoj ablaciji ( $\bar{x} \pm$ SD)	39 $\pm$ 15 34 (19–77)	42 $\pm$ 14 45 (16–75)	0,150
Strukturna bolest srca [n (%)]	5 (19)	26 (16)	0,718
Uvećana LP ( $\geq$ 4 cm) [n (%)]	2 (7)	20 (12)	0,745
Recipročne tahikardije [n (%)]			
ortodromna	16 (59)	144 (87)	0,001
antidromna	3 (11)	47 (28)	> 0,999
AF pre pojave VFL/VF [n (%)]	13 (48)	47 (28)	0,041
Minimalan RR interval tokom AF (ms), ( $\bar{x} \pm$ SD) (opseg)	197 $\pm$ 34 (140–250)	220 $\pm$ 35 (140–300)	0,023
Preekscitacija stalna/intermitentna [n (%)]	26 (96)	135 (82)	0,086
Levostrani AP [n (%)]	9 (33)	79 (48)	0,07
Septalni AP [n (%)]	8 (30)	19 (12)	0,210
Desnostrani AP [n (%)]	3 (11)	17 (11)	> 0,999
Višestruki AP [n (%)]	5 (19)	14 (8)	0,106

Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost  $\pm$  SD, medijana (opseg) i n (%)  
LP – leva pretkomora; AF – atrijalna fibrilacija; VFL – ventrikularni flater;  
VF – ventrikularna fibrilacija; AP – akcesorni put

paroksizmi AF i recipročnih tahikardija. Pre pojave VF/VFL, 11 od 27 bolesnika (40,7%) uzimali su antiaritmiju terapiju (srednji broj antiaritmika  $1,7 \pm 1,2$ ) u cilju supresije simptomatickih paroksizama AF i paroksizama recipročne tahikardije: amiodaron je uzimalo osam bolesnika, beta-blokator pet, propafenon tri, verapamil tri, sotalol jedan i digitalis jedan bolesnik.

Kod 7 od 27 bolesnika (25,9%) pre ablacije registrovane su ponavljane epizode VF/VFL (kod šest bolesnika dve epizode i kod jednog bolesnika tri epizode VF/VFL). Na taj način je kod 27 bolesnika pre ablacije registrovano ukupno 35 epizoda VF/VFL. Učestalosti pojedinih okolnosti pri pojavi malignih tahiaritmija pre ablacije prikazane su na slici 2.



Sl. 2 – Uzroci pojave malignih tahiaritmija pre ablacije akcesornog puta

Pojava 14 epizoda VF/VFL (40%) bila je spontana, bez jasnog precipitirajućeg faktora. Veliko fizičko ili psihičko naprezanje neposredno je prethodilo pojavi šest epizoda VF/VFL (17,1%), a alkoholni abuzus pojavi još jedne epizode VF/VFL (2,9%). Primena neadekvatne intravenske medikamentne terapije bila je odgovorna za indukciju 10 epizoda VF/VFL (28,6%) pre ablacije: najčešće primenjena kombinacija lekova bila je verapamil + digitalis kod tri slučaja, dok je u po jednom slučaju primenjena kombinacija verapamil + metoprolol i meksiletin + lidokain; u preostalim slučajevima izolovano su primenjeni verapamil kod dva slučaja i metoprolol, digitalis i dobutamin u po jednom (tabela 2). Okolnosti, koje su prethodile pojavi 4 epizode VF/VFL (11,4%), nisu razjašnjene.

Tabela 2  
Neadekvatna intravenska medikamentna terapija odgovorna za indukciju VF/VFL pre i posle ablacije akcesornog puta

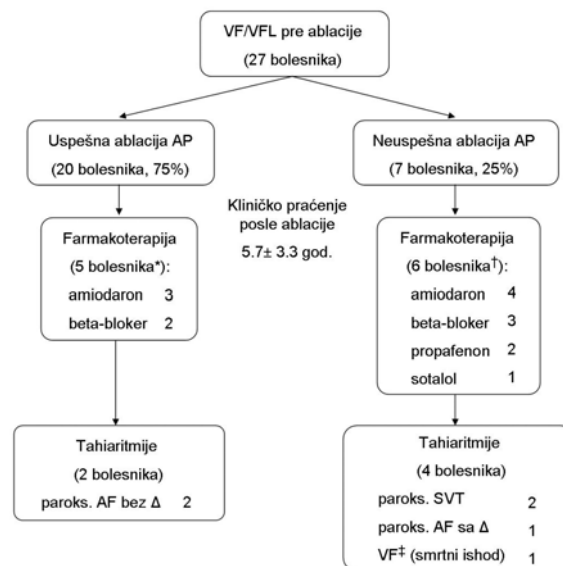
Farmakoterapija kojom je indukovana VF pre ablacije (10 VF/VFL)	Broj VF/VFL
verapamil + digoksin	3
verapamil	2
verapamil + metoprolol	1
metoprolol	1
digoksin	1
meksiletin + lidokain	1
dobutamin	1
Farmakoterapija kojom je indukovana VF nakon neuspešne ablacije (1 VF)	
amiodaron*	1

\*bolesnik, koji je prikazan na slici 4; VF – ventrikularna fibrilacija; VFL – ventrikularni flater

Kod dva bolesnika produženi kardiorespiratorni zastoj i hipoksemija pre uspešne reanimacije doveli su do komplikacija u daljem kliničkom toku (produžena postreanimaciona

koma bez trajnih posledica i anteroseptalni infarkt miokarda).

Definitivna ablacija svih AP ostvarena je kod ukupno 20 od 27 bolesnika (74,1%) sa istorijom VF/VFL. Pre postizanja konačnog efekta intervencija je jednom ponovljena kod četiri bolesnika (14,8%). Nakon finalne ablacije sprovedeno je dugoročno kliničko praćenje svih 27 bolesnika sa istorijom VF/VFL u prosečnom trajanju od  $5,7 \pm 3,3$  godine (medijana: 6,1 godina, raspon: od 7 meseci do 11,8 godina). Konačan klinički ishod dugoročnog praćenja prikazan je na slici 3.



Sl. 3 – Klinički ishod tokom dugoročnog praćenja nakon ablacije akcesornog puta

\*nakon uspešne ablacije antiaritmijaska terapija je nastavljena kod pet bolesnika, od toga kod dva bolesnika u cilju kontrole paroksizama AF, a kod dva bolesnika zbog simptomatskih komorskih ekstrasistola, koje nisu u vezi sa akcesornim putem;  $\Delta$  – delta talas ili komorska preekscitacija; †od ukupno šest bolesnika koji su leženi medikamentnom terapijom nakon neuspešne ablacije, dva bolesnika su leženi monoterapijom, a četiri bolesnika kombinacijom antiaritmika; ‡bolesnik koji je umro šest godina nakon neuspešne ablacije – prethodno, bolesnik je imao paroksizme SVT i hemodinamski stabilne AF – nakon neadekvatne intravenske primene amiodarona tokom paroksizma AF indukovana je VF sa konačnim smrtnim ishodom (prikazano na slici 4); AP – akcesorni put; SVT – supraventrikularna tahikardija; AF – atrijalna fibrilacija

Nakon uspešne ablacije AP, antiaritmijaska terapija obustavljena je kod 15 od 20 bolesnika (75%), dok je farmakološka terapija produžena uprkos uspešnoj intervenciji kod pet

bolesnika (25%); kao monoterapija primenjeni su amjodaron kod tri i beta-blokator kod dva bolesnika. Od toga, farmakološka terapija je kod četiri bolesnika nastavljena u cilju kontrole druge simptomatske aritmije u čijem mehanizmu ne učestvuje AP (komorske ekstrasistole kod dva bolesnika i paroksizmalna AF kod dva bolesnika). S druge strane, antiaritmijaska terapija nastavljena je kod šest od sedam bolesnika nakon neuspešne ablacije AP, primenom prosečno  $1,5 \pm 0,8$  lekova. Pri tome, četiri bolesnika lečena su kombinovanom, a dva bolesnika monoterapijom: amjodaron je primenjen kod četiri, beta blokator kod tri, propafenon kod dva i sotalol kod jednog bolesnika.

Kod dva od 20 bolesnika, kod kojih je urađena uspešna eliminacija AP, registrovana je naknadna pojava hemodinamski stabilne paroksizmalne AF (bez preekscitacije). Među uspešno lečenim bolesnicima tokom praćenja nije zabeležen smrtni ishod, sinkopa ili komorska tahiaritmija. Nakon neuspešne ablacije AP, simptomatski paroksizmi tahikardije i/ili tahiaritmije registrovani su kod četiri od sedam bolesnika: kod dva bolesnika registrovani su izolovani paroksizmi SVT, kod jednog bolesnika hemodinamski stabilni paroksizmi AF sa preekscitacijom (minimalan RR interval bio je 270 ms), dok je kod jednog bolesnika zabeležen udruženi povratak SVT i AF sa preekscitacijom. Kod poslednjeg bolesnika (muškarac, 32 godine; šest godina posle neuspešne ablacije), hemodinamski stabilan paroksizam AF sa preekscitacijom degenerisao je u VF nakon intravenske primene 300 mg amjodarona (slika 4). Bolesnik je 11 dana lečen zbog

produžene postreanimacione kome (Glasgow koma skala 3) sa naknadnim smrtnim ishodom usled insuficijencije respiratorne muskulature.

### Diskusija

Godišnja incidencija nagle srčane smrti u celokupnoj populaciji bolesnika sa preekscitacijom niska je i kreće se u rasponu 0–0,6%, te postoje nesuglasice o opravdanosti rizika preventivne terapije kod svih bolesnika<sup>1–3, 10, 11</sup>. U našem istraživanju prevalencija malignih tahiaritmija među bolesnicima sa WPW sindromom bila je čak 14%, ali su studijsku grupu činili selektovani, simptomatski bolesnici sa preekscitacijom, koji su upućeni u tercijarnu ustanovu radi definitivnog lečenja RF kateter-ablacijom. Visoku prevalenciju VF su pokazale i prethodne studije o interventnom lečenju kod bolesnika sa WPW sindromom, spovedene u drugim centrima<sup>5, 7, 8</sup>.

Prethodna istraživanja pokazala su da se nagla srčana smrt češće javlja kod bolesnika sa WPW sindromom, koji imaju određene kliničke i elektrofiziološke osobine<sup>2, 9, 11</sup>. Naša analiza potvrdila je neke od ovih nalaza i identifikovala češću pojavu malignih tahiaritmija kod bolesnika muškog pola sa AF i kratkim minimalnim RR intervalom. Iako je tradicionalno prihvaćeno da je nalaz intermitentne preekscitacije marker dobre prognoze, registrovali smo pojavu VF kod jednog bolesnika sa intermitentnom preekscitacijom pre ablacije i jednog nakon parcijalne ablacije AP<sup>3</sup>.



Sl. 4 – Elektrokardiogrami 32-godišnjeg bolesnika koji je umro šest godina nakon neuspešne ablacije akcesornog puta

A) EKG u sinusnom ritmu sa znacima komorske preekscitacije – delta talas je negativan u inferiornim odvodima, a pozitivan u odvodu V1 što korelira sa lokalizacijom akcesornog puta u posteriornom regionu mitralnog anulusa. Nakon neuspešne ablacije bolesnik je neredomno uzimao propafenon.

B) prijemni EKG sa atrijalnom fibrilacijom i preekscitacijom (morfologija QRS kompleksa odgovara morfologiji delta talasa u sinusnom ritmu). Prosečna komorska frekvencija je bila oko 200–220/min, a bolesnik hemodinamski stabilan sa arterijskim pritiskom 140/90 mmHg.

C) pojava ventrikularne fibrilacije neposredno nakon intravenske aplikacije 300 mg amjodarona. Nakon ponavljanih pokušaja spoljne defibrilacije DC šokom registrovana je asistolija, a sinusni ritam uspostavljen primenom atropina i adrenalina. Bolesnik je 11 dana lečen zbog postreanimacione kome sa konačnim smrtnim ishodom usled insuficijencije respiratorne muskulature.

S druge strane, dosadašnja istraživanja pokazala su da kod 12–53% bolesnika sa preekscitacijom, koji su preživeli naprasnu srčanu smrt, VF može biti prva manifestacija WPW sindroma<sup>7,9</sup>. U skladu sa tim, prema našoj analizi, 52% bolesnika pre pojave VF/VFL nisu imali značajne simptome, koji bi ih odveli lekaru, niti je eventualno prethodnim pregledom otkrivena i prepoznata asimptomatska komorska preekscitacija.

Ranija istraživanja ukazala su na činjenicu da kod bolesnika sa WPW-sindromom, pojavi VF neposredno prethodi ekstremna fizička aktivnost u 67% i parenteralna primena neadekvatnih lekova u 33% slučajeva<sup>7,9</sup>. Naši rezultati su pokazali da povišen nivo kateholamina usled fizičkog i psihičkog naprezanja ili alkoholnog abuzusa može učestvovati u pojavi VF kod 20% bolesnika sa WPW sindromom. Poznato je da primena neadekvatnih antiaritmika kod bolesnika sa WPW sindromom i AF može dovesti do ubrzanja komorske frekvencije, hemodinamskog kolapsa i komorske fibrilacije<sup>1,7</sup>. Naime, primena selektivnih blokatora AV čvora (digitalis, antagonisti kalcijuma i beta blokera) može indirektno dovesti do skraćivanja refrakternosti AP i ubrzanja komorske frekvencije. S druge strane, primena simpatomimetika i lidokaina može direktno ubrzati sprovođenje akcesornim putem, sa sličnim konačnim efektom. Osim toga, opisano je da, iako veoma efikasan u hroničnoj prevenciji tahiaritmija kod bolesnika sa WPW sindromom, intravenski primenjen amjodaron indukuje veći stepen bloka u AV čvoru nego u AP, ubrzavajući komorsku frekvenciju<sup>12</sup>. Opisani efekti, zajedno sa potencijalnim vazodilatatornim dejstvom intravenskog amjodarona mogu precipirati hemodinamski kolaps. Stoga, pojedini autori daju prednost kardioverziji sinhronim DC šokom kao najbezbednijoj i najbržoj opciji u akutnom zbrinjavanju bolesnika sa WPW sindromom i AF<sup>12</sup>. Naša studija ukazala je na zabrinjavajuću činjenicu da je, usled pogrešne EKG dijagnoze AF sa preekscitacijom, VF indukovana intravenskom primenom neadekvatnih lekova (blokatori AV čvora, IB grupa antiaritmika, simpatikomimetici ili amjodaron) kod trećine bolesnika pre procedure i kod jednog bolesnika sa VF nakon neuspešne ablacije. Nalazi naše studije ukazuju da bi u cilju uspešnije primarne (i sekundarne) prevencije naprasne smrti kod bolesnika sa WPW-sindromom bilo neophodno sprovesti dodatnu edukaciju bolesnika, kako bi se izbegli potencijalni precipitirajući faktori (ekstremno fizičko naprezanje, uzimanje alkohola). Osim toga, neophodno je naglasiti važnost pravilne i brze elektrokardiografske dijagnoze tahiaritmija kod WPW-bolesnika u prijemnoj ambulanti, jer neadekvatna farmakološka terapija može precipitirati maligne tahiaritmije sa smrtnim ishodom.

Mehanizam nastanka naprasne smrti kod bolesnika sa WPW-sindromom nije u potpunosti rasvetljen, ali je prihvaćeno da paroksizam recipročne tahikardije degeneriše u AF sa preekscitacijom i brzom komorskom frekvencijom, a zatim u VF<sup>1,7</sup>. Stoga, očekuje se da uspešna ablacija AP primenom RF energije eliminiše rizik od naprasne smrti kod bolesnika sa preekscitacijom. Antz i sar.<sup>7</sup> su tokom 5-godišnjeg praćenja pokazali da nije bilo ponovnih epizoda malignih komorskih tahiaritmija i sinkope kod 48 bolesnika sa WPW-sindromom i VF nakon uspešne RF ablacije AP. Naša studija je tokom 6-godišnjeg kliničkog praćenja potvrdila prethodni nalaz, uz potpunu obustavu antiaritmijske terapije kod većine bolesnika nakon uspešne procedure. Nešto niži uspeh RF ablacije AP u našoj seriji bolesnika u skladu je sa krivom učenja u prvim godinama od uvođenja metode u našu ustanovu. Slična iskustva su imali i drugi autori<sup>13</sup>. Ako je poznato da se povratak VF očekuje kod 30% nelečenih bolesnika sa WPW-sindromom i VF već u prvoj godini od prvobitnog događaja, srednje praćenje od šest godina u 27 bolesnika čvrsto govori u prilog definitivnog izlečenja RF ablacijom AP<sup>1</sup>. Naime, među 20 uspešno lečenih bolesnika nije zabeležen smrtni ishod, sinkopa ili komorska tahiaritmija. S druge strane, kod jednog bolesnika registrovan je povratak VF nakon šest godina od neuspešne ablacije. Preostali bolesnici nakon neuspešne intervencije nisu imali simptome ili su imali hemodinamski stabilne pretkomorske tahikardije i tahiaritmije. Ovo može biti posledica adjuvantne antiaritmijske terapije, ali i parcijalnog oštećenja akcesornog puta RF energijom ili odloženog efekta RF lezije, koji su mogli dovesti do povoljne i trajne izmene elektrofizioloških osobina AP<sup>7,14</sup>.

### Zaključak

Kod polovine bolesnika sa WPW-sindromom, a koji su preživeli VF/VFL, maligna tahiaritmija bila je prva klinička manifestacija bolesti. Osim toga, kod 20% bolesnika maligna tahiaritmija indukovana je psihofizičkim stresom ili uzimanjem alkohola, a kod trećine bolesnika neadekvatnom farmakološkom terapijom tokom inicijalno hemodinamski stabilnog paroksizma AF sa preekscitacijom. Ovi nalazi mogu imati značajne implikacije u smislu unapređenja primarne prevencije naprasne smrti kod bolesnika sa preekscitacijom. Osim toga, potvrdili smo da je uspešna eliminacija AP perkutanom RF kateter-ablacijom visoko efikasna u sekundarnoj prevenciji naprasne smrti kod bolesnika sa WPW-sindromom. Neophodne su dodatne studije da bi se utvrdila tačna uloga RF ablacije AP u primarnoj prevenciji nagle smrti kod asimptomatskih i simptomatskih bolesnika sa preekscitacijom.

### L I T E R A T U R A

1. *Al-Khatib SM, Pritchett ELC.* Clinical features of Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J* 1999; 138: 403–13.
2. *Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Angello G, Santinelli O, Vicidomini G, et al.* A randomised study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1803–11.
3. *Wellens HJ, Pappone C, Santinelli V.* When to perform catheter ablation in asymptomatic patients with a Wolff-Parkinson-White electrocardiogram. *Circulation* 2005; 112: 2201–16.
4. *Nakagawa H, Jackman WM.* Catheter ablation of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 2007; 116: 2465–78.

5. *Jackman WM, Wang X, Friday KJ, Roman CA, Moulton KP, Beckman KJ et al.* Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current. *N Engl J Med* 1991; 324: 1605–11.
  6. *Belhassen B, Rogowski O, Glick A, Viskin S, Ilan M, Rosso R, et al.* Radiofrequency ablation of accessory pathways: a 14 year experience at the Tel Aviv Medical Center in 508 patients. *Isr Med Assoc J* 2007; 9: 265–70.
  7. *Antz M, Weiff C, Volkmer M, Hebe J, Ernst S, Ouyang F, et al.* Risk of sudden death after successful accessory atrioventricular pathway ablation in resuscitated patients with Wolff-Parkinson-White Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 231–6.
  8. *Dagres NJ, Clague JR, Kottkamp H, Hindricks G, Breithardt G, Borggrefe M.* Impact of radiofrequency catheter ablation of accessory pathways on the frequency of atrial fibrillation during long-term follow-up: high recurrence rate of atrial fibrillation in patients older than 50 years of age. *European Heart Journal* 2001; 22: 423–7.
  9. *Timmermans C, Smeets J, Rodriguez LM, Vrouchos G, van den Dool A, Wellens H.* Aborted sudden death in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1995; 76: 492–4.
  10. *Klein GJ, Prystowsky EN, Yee R, Sharma AD, Laupacis A.* Asymptomatic Wolff-Parkinson-White. Should we intervene? *Circulation* 1989; 80: 1902.
  11. *Pappone C, Santinelli V, Rosanio S, Vicedomini G, Nardi S, Pappone A, et al.* Usefulness of invasive electrophysiologic testing to stratify the risk of arrhythmic events in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern: Results from a large prospective long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 239–44.
  12. *Tijunelis MA, Herbert ME.* Myth: intravenous amiodarone is safe in patients with atrial fibrillation and Wolff-Parkinson-White syndrome in the emergency department. *Can J Emerg Med* 2005; 7: 262–5.
  13. *Leather RA, Leitch JW, Klein GJ, Guiraudon GM, Yee R, Kim YH.* Radiofrequency catheter ablation of accessory pathways: a learning experience. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1651–5.
  14. *Wagshal AB, Pires LA, Mittleman RS, Cuello C, Bonavita GJ, Huang SKS.* Early recurrence of accessory pathways after radiofrequency catheter ablation does not preclude long-term cure. *Am J Cardiol* 1993; 72: 843–6.
- Rad primljen 6. II 2009.  
Revizija 24. III 2009.  
Prihvaćen 2. IV 2009.



## Uticaj hirurškog lečenja benigne hiperplazije prostate na simptome mokrenja i punjenja mokraćne bešike

### Impact of benign prostatic hyperplasia surgical treatment on voiding and urinary bladder filling symptoms

Snježana Milićević\*, Duško Vasić†

\*Klinički centar, Klinika za urologiju, Banja Luka, Bosna i Hercegovina;

†Bolnica Sveti Apostol Luka, Odeljenje urologije, Doboj, Bosna i Hercegovina

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Benigna hiperplazija prostate (BHP) jedna je od najčešćih bolesti starijih muškaraca. Cilj studije bio je procena učinka hirurškog lečenja benigne hiperplazije prostate na simptome mokrenja i simptome punjenja mokraćne bešike. Kvantifikacija simptoma izvršena je pomoću Internacionalnog prostata simptoma skora (IPSS). **Metode.** U studiju je bilo uključeno 80 bolesnika sa BHP, od kojih je 40 operativno lečeno metodom otvorene prostatektomije (grupa A), a preostalih 40 metodom transuretralne resekcije prostate (grupa B). Svi bolesnici bili su ispod 80 godina starosti (prosečna starost u grupi A bila je 70,23 godina sa intervalom varijacije 21 godinu, a u grupi B 69,37 godina sa intervalom varijacije 22 godine) i sa vrednošću IPSS > 19 bodova, količinom rezidualnog urina većom od 150 mL, težinom tkiva prostate preko 30 grama za metodu transuretralne resekcije prostate, a preko 80 grama za metodu otvorene prostatektomije. Svim bolesnicima preoperativno, u dva navrata, određivana je vrednost IPSS, a potom i u postoperativnom periodu u vremenskim intervalima od 4 i 12 nedelja. **Rezultati.** Aritmetička sredina IPSS preoperativno iznosila je kod grupe A 32,05 bodova, a kod grupe B 31,75 bodova. Prilikom postoperativnih kontrola u vremenskim intervalima od 4 i 12 nedelja aritmetičke sredine IPSS u grupi A iznosile su 5,4 i 1,85 bodova, a u grupi B 11,425 i 9,025 bodova. Hirurško lečenje BHP imalo je izrazitiji učinak na simptome mokrenja nego na simptome punjenja. **Zaključak.** Nakon sprovedenih operativnih zahvata dolazi do značajne redukcije simptoma donjeg dela urinarnog trakta pri čemu hirurško lečenje ima veći efekat na simptome mokrenja nego na simptome punjenja mokraćne bešike.

#### Ključne reči:

prostata, hiperplazija; hirurgija, urološka, procedure; prostatektomija; transuretralna resekcija prostate; mokrenje, poremećaji.

#### Abstract

**Background/Aim.** Benign prostatic hyperplasia (BHP) is one of the most common diseases of elderly men. The aim of this study was to evaluate the effect of surgical treatment of benign prostatic hyperplasia to voiding and urinary bladder filling symptoms. Quantification of voiding and filling symptoms was done with the International Prostate Symptom Score (IPSS). **Method.** The study included 80 patients with BHP, of whom 40 were treated with open prostatectomy (group A), and other 40 with transurethral resection of prostate gland (group B). All the patients were under 80 years old (average age in the group A was 70.23 years with a variation interval of 21 years, and in the group B 69.37 years with a variation interval of 22 years), with a value of IPSS > 19 points, quantity of residual urine higher than 150 mL, the weight of benign prostatic gland hyperplasia tissue over 30 grams for the method of prostate transurethral resection, and over 80 grams for the method of open prostatectomy. To all patients, for two times, the value of IPSS was determined, and then in a postoperative period in time intervals of 4 and 12 weeks. **Results.** Arithmetic mean of IPSS preoperatively was 32.05 points in the group A and 31.75 points in the group B. During the postoperative check-ups in time intervals of 4 and 12 weeks, arithmetic means of IPSS in the group A were 5.4 and 1.85 points, respectively, and in the group B 11.425 and 9.025 points, respectively. Surgical treatment had better effect on voiding symptoms than on urinary bladder filling ones. **Conclusion.** After the mentioned surgical procedures a significant reduction of the lower urinary tract symptoms quantified by the IPSS was observed. Surgical treatment of BHP had a more pronounced effect on the voiding symptoms in relation to filling ones.

#### Key words:

prostatic hyperplasia; urologic surgical procedures; prostatectomy; transurethral resection of prostate; urination disorders.



## Uvod

Benigna hiperplazija prostate (BHP) jedna je od najčešćih bolesti starijih muškaraca koja posledično dovodi do pojavljivanja simptoma donjeg dela urinarnog trakta (*lower urinary tract symptoms* – LUTS). Oko 25% muškaraca starijih od 40 godina ima simptome donjeg dela urinarnog trakta uzrokovane BHP<sup>1-6</sup>. Međutim, odnos između BHP i LUTS je kompleksan, zbog toga što svi muškarci sa BHP nemaju simptome LUTS i svi bolesnici sa LUTS nemaju BHP.

Progresija BHP može biti definisana na osnovu prisustva bilo kojeg od navedenih događanja – potrebe za invazivnom terapijom, akutna urinarna retencija, oštećenje renalne funkcije, rekurentne urinarnе infekcije, urinarna inkontinencija ili dokumentovana simptomatskom progresijom (plus 4 boda u simptom skor indeksu u odnosu na bazičnu vrednost).

Viši rizik progresije povezan je sa parametrima, kao što su viši IPSS, starije životno doba, povećan prostata specifični antigen (PSA) i volumen prostate i redukovan Qmax<sup>7</sup>.

Simptomi donjeg dela urinarnog trakta obuhvataju dve grupe simptoma – simptome mokrenja ili opstruktivne simptome i simptome punjenja mokraćne bešike ili iritativne simptome. Tipični simptomi mokrenja su otežano otpočinjanje mikcije, slab mlaz uz terminalno kapanje, naprezanje prilikom izmokravanja, prolongirano izmokravanje, osećaj nekompletnog izmokravanja. Tipični simptomi punjenja su učestaliji pozivi na mokrenje, urgencija, urgentna inkontinencija i nokturija<sup>8</sup>.

Mnogi urolozi koriste simptome kao bazu za postavljanje dijagnoze subvezikalne opstrukcije, kao i za evaluaciju uspešnosti tretmana.

American Urologists Association (AUA) objavila je 1992. godine *Symptom Score Index* koji je prihvatila Svetska zdravstvena organizacija (*World Health Organization*) kao *International Prostate Symptom Score* (IPSS)<sup>9</sup>. On je postao sastavni deo u evaluaciji bolesnika sa LUTS i/ili BHP i preporučuje se kao precizno sredstvo, odnosno inicijalna metoda u dijagnostici i praćenju rezultata tretmana kod takvih bolesnika.

Skor sadrži sedam pitanja koja su u relaciji sa ozbiljnošću simptoma mokrenja ili simptoma punjenja. Četiri pitanja odnose se na simptome mokrenja, a tri na simptome punjenja. Odgovori su izraženi u šest kategorija u zavisnosti od stepena izražene simptomatologije. Maksimum skora je 35 bodova; skor od 0 do 8 uopšteno označava blage tegobe, 9–19 bodova srednje teške, a iznad 20 bodova označava ozbiljne, odnosno teške tegobe.

Stav Evropskog udruženja urologa (*European Association of Urology* – EAU) o značaju IPSS za donošenje odluke o terapijskoj opciji takav je da blagi simptomi predstavljaju kategoriju bolesnika za koje je dovoljan koncept praćenja i posmatranja, umereni simptomi indikuju primenu medikamentne terapije, a bolesnici sa ozbiljnim tegobama predstavljaju indikacijsko područje za hirurško lečenje.

Cilj lečenja BHP predstavlja poboljšanje LUTS, odnosno smanjenje LUTS koji se odnose na simptome mokrenja i simptome punjenja, kao i prevenciju komplikacija uzrokovanih BHP.

Cilj ove studije bio je da se proceni učinak hirurškog lečenja BHP različitim metodama hirurškog lečenja na simptome mokrenja i simptome punjenja.

## Metode

U ovo istraživanje bilo je uključeno 80 bolesnika, operativno lečenih zbog BHP u periodu januar 1999–septembar 2003. godine.

Ukupno 40 bolesnika operativno je lečeno metodom otvorene prostatektomije (OP) (grupa A).

Ostalih 40 bolesnika operativno je lečeno metodom transuretralne resekcije prostate (TURP) (grupa B).

Za kvantifikaciju simptoma mokrenja i simptoma punjenja korišćen je IPSS.

Kriterijumi izbora bolesnika za ove vidove hirurškog lečenja BHP bili su dobar opšti status, starost ispod 80 godina, težina tkiva prostate preko 30 g, količina rezidualnog urina preko 150 mL, vrednosti IPSS > 19 bodova, za OP i povezanost BHP sa kalkulozom i divertikulozom mokraćne bešike i hidrokелom.

Fundamentalni razlozi za metodu OP bili su težina (veličina) tkiva prostate, te povezanost BHP sa kalkulozom mokraćne bešike, divertikulozom mokraćne bešike, hidrokелom, ingvinalnom kilom, strikturom uretre.

Preoperativno određivana je vrednost IPSS (u dva navrata), pojedinačnim ispitivanjem svih ispitanika; jedna grupa ispitanika sa BHP lečena je metodom OP (grupa A), a druga metodom TURP (grupa B) i nakon učinjene operativne intervencije, u vremenskim intervalima od 4 i 12 nedelja, svi bolesnici su ponovo dali odgovore na pitanja sadržana u IPSS.

## Rezultati

Starostna struktura bolesnika uključenih u ispitivanje data je u tabeli 1. Prosečna starost bolesnika u grupi A bila je 70,23 godine, a u grupi B 69,37 godina.

U obe grupe bolesnici su pre operativnog zahvata imali prosečnu vrednost IPSS u intervalu 20–35 bodova. U grupi A prosečna vrednost IPSS bila je  $32,05 \pm 3,273$  bodova, a u grupi B  $31,75 \pm 3,152$  bodova (tabela 2).

Iz tabele 2 vidi se da postoji statistički visoko značajna razlika između preoperativnih rezultata IPSS i rezultata istih testova prilikom prve i druge kontrole kako u ukupnom zbiru, tako i u odgovorima datim na svako pojedinačno pitanje koje se odnosilo na simptome mokrenja i punjenja kod obe grupe.

Dobijeni rezultati pokazuju da je između odgovora koji su se odnosili na simptome mokrenja i simptome punjenja, te ukupnih zbirova IPSS preoperativno kao i prilikom prve kontrole, između grupa A i B postojala statistički visoko značajna razlika.

Takođe, pokazano je da je između odgovora datih na treće pitanje (simptom mokrenja), prilikom druge kontrole, između grupa A i B postojala statistički značajna razlika ( $p < 0,05$ ), a između odgovora datih na ostala pojedinačna pitanja koja su se odnosila na simptome mokrenja i punjenja, te ukupnih zbirova IPSS, statistički visoko značajna razlika ( $p < 0,01$ ).

**Tabela 1**

**Distribucija ispitanika prema starosti**

Starost (godine)	Grupa A		Grupa B	
	n	%	n	%
50–59	1	2,50	1	2,50
60–69	19	47,50	19	47,50
70–79	18	45,00	19	47,50
80–89	2	5,00	1	2,50
Ukupno	40	100,00	40	100,00

Grupa A: operisani metodom otvorene prostatektomije  
 Grupa B: operisani metodom transuretralne resekcije prostate

**Tabela 2**

**Vrednosti Internacionalnog prostata simptom skora (IPSS) pre i posle operativnog zahvata (OZ)**

Pitanja	Grupa A, $\bar{x}$ ( $\pm$ SD)			Grupa B, $\bar{x}$ ( $\pm$ SD)		
	pre OZ	posle OZ		pre OZ	posle OZ	
		4. ned.	12. ned.		4. ned.	12. ned.
1. Za poslednjih mesec dana, koliko često ste imali osećaj da se niste potpuno izmokrili, nakon završetka mokrenja?	4,938 (0,232)	0,000 (0,000)*	0,000 (0,000)*	4,875 (0,335)	0,750 (0,543)*†	0,450 (0,545)*†
2. Za poslednjih mesec dana, koliko često ste morali ponovo da mokrite za manje od dva sata nakon vašeg poslednjeg mokrenja?	4,463 (0,737)	1,450 (0,552)*	0,100 (0,304)*	4,350 (0,736)	2,125 (0,516)*†	1,700 (0,464)*†
3. Za poslednjih mesec dana, koliko često ste imali isprekidan mlaz mokraće prilikom mokrenja (prekid i ponovno započinjanje mokrenja)?	4,800 (0,564)	0,000 (0,000)*	0,000 (0,000)*	4,800 (0,464)	0,400 (0,496)*†	0,125 (0,335)*†
4. Za poslednjih mesec dana, koliko često ste imali poteškoća da odložite mokrenje?	4,263 (1,006)	1,125 (0,822)*	2,000 (0,599)*	4,200 (0,911)	0,025 (0,158)*†	1,625 (0,628)*†
5. Za poslednjih mesec dana, koliko često ste imali slab mlaz mokraće?	4,788 (0,530)	0,025 (0,158)*	0,025 (0,158)*	4,850 (0,362)	1,675 (0,694)*†	1,350 (0,533)*†
6. Za poslednjih mesec dana, koliko često ste morali da se naprežete ili napinjete da biste započeli mokrenje?	4,388 (0,747)	0,025 (0,158)*	0,025 (0,158)*	4,375 (0,740)	1,350 (0,834)*†	0,975 (0,577)*†
7. Za poslednjih mesec dana, koliko puta obično mokrite noću, od vremena kada odete na spavanje do jutra kada ustanete?	4,413 (0,775)	2,775 (0,577)*	1,675 (0,616)*	4,250 (0,809)	3,150 (0,483)*†	2,800 (0,405)*†
Ukupno	32,05 (3,152)	5,400 (1,878)*	1,850 (0,949)*	31,750 (3,152)	11,425 (2,630)*†	9,025 (2,106)*†

Grupa A: operisani metodom otvorene prostatektomije; Grupa B: operisani metodom transuretralne resekcije prostate; \* $p < 0,01$  prema vrednostima IPSS pre OZ; † $p < 0,01$  prema odgovarajućim vrednostima IPSS grupe A; ‡ $p < 0,05$  prema odgovarajućim vrednostima IPSS grupe A.

Odgovori na pitanja 1–6 bodovani su na sledeći način: nijednom – 0, manje od 1 u 5 slučajeva – 1, manje od polovine slučajeva – 2, oko polovine slučajeva – 3, više od polovine slučajeva – 4, skoro uvek – 5. Odgovor na sedmo pitanje bodovan je na sledeći način: nijednom – 0, jednom – 1, dva puta – 2, tri puta – 3, četiri puta – 4, pet i više puta – 5.

Pitanja pod rednim brojevima 1, 3, 5 i 6 odnose se na simptome mokrenja (opstruktivne simptome), a pitanja pod rednim brojevima 2, 4 i 7 na simptome punjenja (iritativne simptome).

## Diskusija

Pre tri decenije OP bila je najčešći pristup prilikom hirurškog lečenja BHP. Razvoj endoskopije i drugih metoda doveo je do znatne redukcije korišćenja ove metode u lečenju BHP i uvrstio je TURP u zlatne metode lečenja. Međutim, dva fundamentalna razloga za primenu metode OP su težina (veličina) tkiva prostate (volumen  $> 80$  mL) i povezanost, odnosno prisustvo drugih oboljenja (litijaza mokraćne bešike, divertikuloza mokraćne bešike, ingvinalna kila) koja, takođe, zahtevaju otvoreni operativni pristup, a koji se može uraditi istovremeno<sup>10–12</sup>.

Podaci iz literature govore da je TURP zastupljena u operativnom lečenju, odnosno hirurškim procedurama oko 95% i indikovana je kod volumena prostate 30–80 mL. Ona se predlaže kod bolesnika kod kojih hirurk veruje da može završiti resekciju tkiva prostate, kompletno, za manje od 60 min<sup>13</sup>. Rizik od perioperativnih TURP komplikacija, uklju-

čujući hemoragiju i ekstravazaciju, znatno raste sa produžavanjem trajanja same operacije, što je, opet, u korelaciji sa veličinom prostate.

S obzirom na to da je cilj našeg rada bio procena učinka hirurškog lečenja BHP na simptome mokrenja i simptome punjenja, kvantifikacija tegoba vezanih za prostatu i navedenih simptoma učinjena je pomoću IPSS, nakon OP i TURP.

Opšte prihvaćen stav je da se kod IPSS 0–8 bodova sprovodi vid tretmana *watchful waiting*, za vrednosti skora 9–19 bodova medikamentni tretman, dok se kod vrednosti skora 20 i više bodova sprovode minimalno invazivne metode ili hirurško lečenje<sup>14–19</sup>.

Kod 100% našeg uzorka, preoperativne vrednosti iznosile su više od 20 bodova, odnosno najniža vrednost skora grupe A, u kojoj je metoda lečenja bila OP, iznosila je 25 bodova kod jednog bolesnika, a maksimalna vrednost skora, 35 bodova kod 19 bolesnika. Aritmetička sredina svih IPSS, preoperativno, u grupi A iznosila je 32,05 bodova. Najniža

vrednost pojedinačnog IPSS grupe B, u kojoj je metoda lečenja bila TURP, preoperativno iznosila je 25 bodova kod jednog bolesnika, a maksimalnih 35 bodova imalo je 17 bolesnika. Aritmetička sredina IPSS u grupi B preoperativno iznosila je 31,75 bodova.

Na Satelitskom simpozijumu održanom u toku XVII kongresa Evropske asocijacije urologa, u februaru 2002. u Birmingham-u koji se odnosio na LUTS (*The Paradigm Shift*) zabeležen je podatak da se nakon transuretralne resekcije prostate zbog BHP očekuje redukcija ukupnog IPSS nasuprot polaznim (preoperativnim) vrednostima od 60% do 80%. Jedna studija zabeležila je sledeći rezultat: TURP je posle tri meseca od operativnog tretmana doveo do redukcije polaznog IPSS za 65%, gde je redukcija dela skora koji se odnosio na simptome mokrenja iznosila oko 80%, a dela skora koji se odnosio na simptome punjenja oko 50%. To znači da TURP ne dovodi do jednake redukcije simptoma mokrenja i simptoma punjenja, odnosno da dovodi do izrazitije redukcije simptoma mokrenja u odnosu na simptome punjenja<sup>20-23</sup>.

Analizom dobijenih rezultata naše studije, nakon OP i TURP uočeno je da su kod OP, 12 nedelja nakon operativnog zahvata, u prosečnoj vrednosti IPSS koja je iznosila 1,85 bo-

dova, simptomi punjenja (iritativni simptomi, odnosno odgovori na pitanja 2, 4 i 7) zastupljeni 97,29%, odnosno da se ostatak skora u visini od 2,71% odnosio na simptome mokrenja (opstruktivne simptome, odnosno odgovore na pitanja 1, 3, 5 i 6). Nakon TURP, 12 nedelja od operativnog zahvata, u prosečnoj vrednosti IPSS koja je iznosila 9,025 bodova, simptomi punjenja zastupljeni su 67,78%, a simptomi mokrenja 32,22%.

### Zaključak

Hirurško lečenje dovodi do značajnog smanjenja simptoma mokrenja i simptoma punjenja bez obzira na primenjeno hiruršku metodu.

Redukcija simptoma mokrenja i punjenja bila je izrazitija kod ispitanika kod kojih je BHP lečena metodom OP.

Hirurško lečenje BHP ima izrazitiji učinak na simptome mokrenja, u odnosu na simptome punjenja donjeg urinarnog trakta.

Smanjenje simptoma mokrenja nakon ovih hirurških metoda lečenja, očigledno je posledica uklanjanja opstruirajućeg tkiva usled hiperplazije prostate, odnosno simptomi mokrenja su evidentno povezani sa opstrukcijom.

### L I T E R A T U R A

1. *Garraway WM, Russell EBAW, Lee RJ, Collins GN, McKelvie GB, Hehir M*, et al. Impact of previously unrecognized benign prostatic hyperplasia on the daily activities of middle-aged and elderly men. *Br J Gen Pract* 1993; 43: 318–21.
2. *Chute CG, Panser LA, Girman CJ, Oesterling JE, Guess HA, Jacobsen SJ*, et al. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. *J Urol* 1993; 150: 85–9.
3. *Sagnier PP, Macfarlane G, Richard F, Teillac P, Boyle P*. Results of an epidemiological survey using a modified American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia in France. *J Urol* 1994; 151: 1266–70.
4. *Hunter DJW, Berra-Unamuno A, Martin-Gordo A*. Prevalence of urinary symptoms and other urological conditions in Spanish men 50 years old and older. *J Urol* 1996; 155: 1965–70.
5. *Bosch JLHR, Hop WCJ, Kirkels WJ, Schroder FH*. The International Prostate Symptom Score in a community-based sample of men between 55 and 74 years of age: prevalence and correlation of symptoms with age, prostate volume, flow rate and residual urine volume. *Br J Urol* 1995; 75: 622–30.
6. *Tsukamoto T, Kumamoto Y, Masuori N, Miyake H, Rhodes T, Girman CJ*, et al. Prevalence of prostatism in Japanese men in a community-based study with comparison to a similar American study. *J Urol* 1995; 154: 391–5.
7. *Emberton M*. The hallmarks of BPH progression and risk factors. *Eur Urol Suppl* 2003; 2(8): pp.2–7.
8. *Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U*, et al. The standardization of terminology in lower urinary tract function: report from the standardization sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61(1): 37–49.
9. *Shapiro E*. Embriologic development of the benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 487–93.
10. *Tubaro A, Carter S, Hind A, Vicentini C, Miano L*. A prospective study of the safety and efficacy of suprapubic transvesical prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2001; 166(1): 172–6.
11. *Mearini E, Marzi M, Mearini L, Zucchi A, Perana M*. Open prostatectomy in benign prostatic hyperplasia: 10-year experience in Italy. *Eur Urol* 1998; 34(6): 480–5.
12. *Serretta V, Morgia G, Fondacaro L, Curto G, Lo bianco A, Pirritano D*, et al. Members of the Sicilian-Calabrian Society of Urology. Open prostatectomy for benign prostatic enlargement in southern Europe in the late 1990s: a contemporary series of 1800 interventions. *Urology* 2002; 60(4): 623–7.
13. *Steg A, Ackerman R, Gibbson R*. Surgery in BPH. In: *Cockett ATK*, editor. *Proceedings of the First International Consultation on BPH*, Paris. *SCI* 1991; pp. 203–20.
14. *Speakman MJ*. Who should be treated and how? Evidence-based medicine in symptomatic BPH. *Eur Urol* 1999; 36(3): 40–51.
15. *Mc Nicholas TA*. Management of symptomatic BPH in the UK: who is treated and how? *Eur Urol* 1999; 36(3): 33–9.
16. *Tubaro A, Montanari E*. Management of symptomatic BPH in Italy: who is treated and how? *Eur Urol* 1999; 36(3): 28–32.
17. *Berges RR, Pientka L*. Management of BPH syndrome in Germany: who is treated and how? *Eur Urol* 1999; 36(3): 21–7.
18. *Lukacs B*. Management of symptomatic BPH in France: who is treated and how? *Eur Urol* 1999; 36(3): 14–20.
19. *Bruskewitz R*. Management of symptomatic BPH in the US: who is treated and how? *Eur Urol* 1999; 36(3): 7–13.
20. *Speakman MJ*. Initial choices and final outcomes in lower urinary tract symptoms. *Eur Urol* 2001; 40(Suppl 4): 21–30.
21. *Hakenberg OW, Pinnock CB, Marshall VR*. The follow-up of patients with unfavourable early results of transurethral prostatectomy. *BJU Int* 1999; 84: 799–804.
22. *Ichihyanagi O, Ishigooka M, Hashimoto T, Hayami S, Suzuki Y, Nakada T*. The American Urological Association Symptom Index: early post-operative evaluation of irritative and obstructive symptom due to benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 1997; 29: 441–7.
23. *Ignjatovic I*. Symptoms and urodynamics after unsuccessful transurethral prostatectomy. *Int Urol Nephrol* 2001; 32: 655–8.

Rad primljen 23. II 2009.  
Prihvaćen 31.VII 2009.



## Stanja koja izazivaju prekomerno krvarenje važna za stomatološku praksu

Conditions causing copious bleeding important for dental medicine practice

Branko Mihailović\*, Miloš Duka†, Milan Miladinović\*, Biljana Vujičić‡,  
Lana Mačukanović-Golubović‡

\*Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Odsek za stomatologiju, Kosovska Mitrovica, Srbija; †Vojnomedicinska akademija, Klinika za maksilofacijalnu i oralnu hirurgiju i implantologiju, Beograd, Srbija; ‡Medicinski fakultet u Nišu, Klinika za stomatologiju, Niš, Srbija

**Ključne reči:**  
hirurgija, oralna, procedure; zub, ekstrakcija;  
krvarenje; krv, poremećaji koagulacije; hemofilija;  
lečenje; hemostaza.

**Key words:**  
oral surgical procedures; tooth extraction; hemorrhage;  
blood coagulation disorders; hemophilia A;  
therapeutics; hemostasis.

### Uvod

Problem krvarenja i hemostaze sveobuhvatno je sagledan u dostupnoj, domaćoj i svetskoj, medicinskoj literaturi. Ipak, stiče se utisak da je problem krvarenja i hemostaze u svakodnevnoj stomatološko/oralnohirurškoj praksi nedovoljno jasan, kako mlađim stomatolozima, tako i iskusnim oralnim hirurzima. Opravdanje se može naći u veoma brzom napretku medicinske struke, razvoju novih saznanja o mnogim bolestima vezanim za poremećaj hemostaze, razvoju novih metoda u njihovom lečenju, kao i razvoju novih lekova koji su, negde delimično, a negde potpuno, zamenili ranije metodološke i doktrinarnе stavove.

Svako krvarenje posle ekstrakcije zuba koje potraje duže od dvadesetak minuta moglo bi da se kvalifikuje kao patološko krvarenje pod uslovom da se isključe sekundarno i traumatsko krvarenje. Patološko krvarenje nema strogo određene dimenzije – kada počinje i koliko traje, zbog toga što mogu biti prisutni i neki lokalni ili opšti faktori koji mogu uticati na kliničku sliku svakog krvarenja.

U literaturi ne postoje klinički podaci koji bi bili bazirani na parametrima dužine normalnog ili fiziološkog i patološkog krvarenja. Po nekim autorima, krvarenje koje potraje duže od dvadesetak minuta može biti tolerisano i do četiri sata i u okviru tog vremena ne treba tražiti pomoć ordinirajućeg lekara specijaliste. Posle četiri sata kontinuiranog krvarenja, smatra se da se moraju primeniti neke mere hemostaze. Pitanje koje su to mere hemostaze predstavlja većitu dilemu stomatologa praktičara.

### Uzrok prekomernog krvarenja

Oralnohirurška praksa do sada pokazala je da je traumatsko krvarenje, u odnosu na patološko krvarenje, češće i klinički prepoznatljivije i da se adekvatno i na vreme zbrinjava lokalnim metodama hemostaze.

Problem čini patološko krvarenje nastalo kao posledica oboljenja sa hemoragijskim sindromom i usled predozirane antitrombotske terapije.

Najčešća i najbolje proučena stanja koja izazivaju prekomerno krvarenje, veoma značajna za svakodnevnu oralnohiruršku praksu su: trombocitopenije, koagulopatije (hemofilija, smanjene koncentracije faktora zavisnih od vitamina K) i predoziranje antitrombotske terapije<sup>1-4</sup>.

#### *Trombocitopenija*

Trombocitopenija označava snižen broj trombocita (Tr) u perifernoj krvi (ispod  $100 \times 10^9/L$ ), a klinički se ispoljava hemoragijskim sindromom. Prema broju Tr, trombocitopenija se deli na: umerenu (Tr  $50-100 \times 10^9/L$ ), srednjeg stepena (Tr  $30-50 \times 10^9/L$ ), tešku (Tr  $10-30 \times 10^9/L$ ), vrlo tešku (Tr ispod  $10 \times 10^9/L$ )<sup>5</sup>. Krvarenje se obično javlja pri vrednostima Tr ispod  $50 \times 10^9/L$ . Krvarenje nastaje na koži i/ili sluznici, neposredno posle traume, dobro reaguje na lokalnu kompresiju i nema sklonost ka ponavljanju, po čemu se razlikuje od krvarenja u koagulopatijama. Spontano krvarenje obično nastaje pri broju Tr nižem od  $5-10 \times 10^9/L$ . Najopasniju pojavu predstavlja krvarenje u centralnom nervnom sistemu koje može dovesti do fatalnog ishoda<sup>6</sup>.

Prema mehanizmu nastanka, trombocitopeniju može izazvati sniženo ili defektno stvaranje Tr, poremećaj raspodele Tr u cirkulaciji i ubrzana razgradnja ili potrošnja Tr. Klinička slika dosta varira, te ne postoji korelacija između broja Tr i krvarenja<sup>7,8</sup>.

Lečenje se sprovodi kod bolesnika sa teškom trombocitopenijom (Tr ispod  $20\text{--}30 \times 10^9/\text{L}$ ), kod bolesnika sa brojem Tr nižim od  $50 \times 10^9/\text{L}$ , uz obilno krvarenje iz sluznica ili sa povećanim rizikom od krvarenja (hipertenzija, peptički ulkus) i u sklopu pripreme za operativni zahvat<sup>6,9</sup>. Cilj lečenja je da broj Tr bude na nivou koji obezbeđuje dobru hemostazu (preko  $50 \times 10^9/\text{L}$ ) uz minimum neželjenih efekata u toku lečenja. Najznačajniji lek koji dovodi do stečenog poremećaja funkcije Tr je acetilsalicilna kiselina (aspirin) i njegovi derivati.

Preporučena dnevna doza acetilsalicilne kiseline koja je dovoljna za antitrombotično dejstvo je 100 mg. Preporuka je da osoba koja treba da se podvrgne hirurškoj intervenciji, a uzima aspirin, odmah obustavi njegovo uzimanje i podvrgne se hirurškoj intervenciji tek posle pet dana da bi efekat leka prošao. U slučaju hitne hirurške intervencije, treba primeniti transfuziju Tr. Osobe koje uzimaju aspirin, u testovima agregacije Tr sa epinefrinom pokazuju nedostatak drugog talasa agregacije, kao i nisku koncentraciju adenzin difosfata (ADP). Osnovni test koji se u laboratorijama može rutinski izvoditi jeste vreme krvarenja koje je, u ovim slučajevima, produženo.

Opšti stav je da je broj Tr veći od  $50 \times 10^9/\text{L}$  dovoljan za prevenciju krvarenja tokom hirurških intervencija, pod uslovom da je funkcija Tr očuvana<sup>5-9</sup>.

### Koagulopatije

#### Hemofilija

Hemofilija A je, pored *Morbus von Willebrand* – von Willebrandove bolesti, najčešći nasledni poremećaj koagulacije krvi. Prenosi se izmenjenim recesivnim genom na X-hromozomu, a njene kliničke pojave posledica su deficita i/ili nenormalnosti VIII činioca koagulacije, odnosno koagulacijske aktivnosti faktora F VIII (FVIII). Hemofilija A se karakteriše izrazitim krvarenjem u različitim delovima tela. Težina kliničke slike, izražena veličinom krvarenja, paralelna je sniženju nivoa FVIII u plazmi. Kod bolesnika sa teškim oblikom hemofilije (FVIII < 1%) bolest se ispoljava još u najranijem periodu (krvarenje posle odsecanja pupčanika, cirkumcizije ili posle intramuskularnog davanja vitamina K). Kasnije, krvarenje se javlja u trećem i četvrtom mesecu života, kada nastaju padovi s povredama usana, glave i gluteusnog predela. Kod bolesnika sa umerenom hemofilijom (FVIII 1–5%) krvarenje može biti spontano ili nastati posle povrede, dok se kod bolesnika sa lakim oblikom hemofilije (FVIII 5–30%) krvarenje najčešće javlja posle težih povreda i/ili hirurških intervencija, pa se često prepoznaje tek u kasnijem životnom dobu<sup>9</sup>.

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze, kliničke slike i laboratorijskih testova. Vreme krvarenja i broj Tr, znaci primarne hemostaze, normalni su. Aktivisano parcijalno trombotično vreme (aPTV) produženo je, dok je protrombinsko vreme (PV) normalno. Definitivna dijagnoza

postavlja se određivanjem funkcionalne aktivnosti FVIII (FVIII: C) u plazmi, mada se ponekad određuje i FVIII: Ag<sup>10</sup>.

Opšti principi tretmana hemofilijara su izbegavanje povreda, izbegavanje upotrebe aspirina i drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova, zabrana davanja intramuskularnih injekcija, rano prepoznavanje znakova krvarenja („aura“ koja prethodi pojavi spontanog krvarenja), priprema za hiruršku intervenciju.

Osnovu terapije čini nadoknada faktora VIII, što podrazumeva davanje krioprecipitata, koncentrovanog FVIII ili rekombinovanog FVIII u profilaktičke ili terapijske svrhe. Davanje sveže smrznute plazme (SZP) napušteno je zbog niske koncentracije FVIII u plazmi. Krioprecipitat sadrži oko 150 IU/dozi (nije bezbedan od transmisivnih virusa), dok koncentrovani FVIII postoji u dozi od 500 ili 1 000 IU. Indikacije za davanje FVIII u hemofiliji su dvojake, tj. akutne, pri krvarenjima, i profilaksne, u pripremi bolesnika za hirurške intervencije.

Željena koncentracija faktora VIII zavisi od tipa krvarenja i/ili hirurške intervencije. Kod manjeg krvarenja (hematomi, hemartroze) potrebno je dostići nivo FVIII od 30% i održavati ga dva dana. Kod težeg krvarenja i manjih hirurških intervencija potrebno je da se postigne nivo FVIII od 50% i održi 5–7 dana, dok je kod većih trauma i hirurških intervencija potrebno postići nivo od 80–100% i održavati ga 7–14 dana ili do potpunog zarastanja rane. S obzirom na poluzivot FVIII, svi preparati daju se na 12 sati.

Pored ove terapije, kod bolesnika sa blagom ili umerenom hemofilijom treba primeniti 1,8-dezamino-d-arginin (dezmozopresin) u dozi 0,3 µg/kg telesne mase što povećava koncentraciju FVIII 2–3 puta, kod većine, ali ne i kod svih bolesnika. Bolesnici sa teškim oblikom hemofilije uglavnom ne reaguju na ovaj preparat.

Inhibitori fibrinolize (epsilon-aminokapronska kiselina – EACA i traneksamična kiselina) upotrebljavaju se u terapiji samostalno ili u kombinaciji sa supstitucionom terapijom. Epsilon-aminokapronska kiselina se koristi u dozi 0,25 mg/kg telesne mase na 6 sati, 2–8 dana *per os* ili intravenski. Kod manjeg krvarenja, posebno u stomatologiji (kod ekstrakcije zuba), antifibrinolitici se aplikuju lokalno, najčešće zajedno sa nekim vazokonstriktornim sredstvom i mehaničkim sredstvima hemostaze, da bi se sprečili fibrinolitički efekti pljuvačke<sup>10-18</sup>.

Snižena koncentracija faktora koagulacije zavisnih od vitamina K

Relativno čest poremećaj koagulacije jeste stečeni deficit faktora koagulacije koji se sintetišu u jetri, a za čiju sintezu je neophodan vitamin K. Faktori koji se sintetišu u jetri po mehanizmu zavisnom od vitamina K su FII, FVII, FIX i FX. Značaj vitamina K u sintezi ovih faktora koagulacije ogleda se u njegovoj ulozi u gama karboksilaciji ostataka glutaminske kiseline navedenih faktora koagulacije, koji su fiziološki aktivni samo posle gama karboksilacije. Nedostatak vitamina K, izazvan nedovoljnim unosom hranom, poremećenom apsorpcijom ili iskorišćavanjem ili primenom oralne antikoagulacijske terapije antagonistima vitamina K, dovodi do stvaranja nenormalnih, neaktivnih faktora protrombinskog kompleksa, tzv. PIV-

KA proteina (*proteins induced by vitamin K absence or antagonists*). S obzirom na činjenicu da se ovi faktori sintetišu u jetri, hronični hepatitis i ciroza jetre dovode do deficita faktora protrombinskog kompleksa i sklonosti ka krvarenju. Deficit vitamina K javlja se kod osoba sa neadekvatnom ishranom, kod bolesnika na dugotrajnoj antibiotskoj terapiji (cefalosporinima) koja uništava crevnu floru, bolesnika sa malapsorpcionim sindromom,olestazom, hipoalbuminemijom i bubrežnom insuficijencijom. Ispoljava se mukokutanim krvarenjima.

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze i laboratorijskih testova, produženog PV i sniženih koncentracija FII, FVII, FIX i FX.

Lečenje se sastoji u davanju vitamina K, a u slučaju teškog krvarenja preporučuje se terapija SZP. U bolestima jetre faktori protrombinskog kompleksa i FV sniženi su (pre svega FVII zbog kratkog poluživota – 6 sati). Razlozi su mnogobrojni. Ovi faktori koagulacije sintetišu se u jetri, pa je u insuficijenciji jetre snižena njihova sinteza ili se sintetišu izmenjeni činioci koagulacije. Dijagnoza se postavlja na osnovu sniženja koncentracije FII, FV, FVII, FIX i FX, uz podatak o postojanju oboljenja jetre (ako je koncentracija FV normalna, radi se o deficitu vitamina K). Ovi bolesnici zahtevaju pažljiv pristup pre svake intervencije, iako nema aktivnog krvarenja, uz primenu SZP na 6–8 sati. Davanje vitamina K u oboljenjima jetre, pre svega u cirozi, ima malo efekta.

Deficit faktora koagulacije zavisnih od vitamina K u okviru malapsorpcijskog sindroma i bilijarne opstrukcije manifestuje se na isti način kao i prethodni poremećaji, a dijagnostikuje se u sklopu malapsorpcionog sindroma. Lečenje se sastoji u davanju vitamina K, 10 mg potkožno, jednom dnevno, do normalizacije PV<sup>19–24</sup>.

#### Predozirana antitrombotska terapija

Antitrombotsku terapiju čine trombolitički (fibrinolitički), antitrombocitni (antiagregacijski) i antikoagulacijski lekovi (heparin i niskomolekulski heparini i oralni antikoagulacijski lekovi). Kako se trombolitički (fibrinolitički) lekovi, kao i heparin, primenjuju u hitnim stanjima, oralnohirurške intervencije kod takvih bolesnika tada se ne izvode. Zbog toga, one neće biti dalji predmet razmatranja.

Uloga antitrombotske terapije dobro je poznata. Međutim, dobro su poznati i rizici koje ona sobom nosi; ako je neadekvatna u smislu smanjenih doza, može usloviti trombozu, a ako je predozirana, može izazvati krvarenje. Stoga, treba naglasiti da je korišćenje antitrombotske terapije rizično, ako se terapija ne sprovodi u određenom vremenu, ako se ne obavlja kontrola koagulacijskog statusa, ako bolesnik ne saraduje i ako ne postoji kontinuitet, kao i neposrednost u kontaktu bolesnika i lekara.

#### Antitrombocitni (antiagregacijski) lekovi

Pored poremećaja u koagulaciji krvi, agregacija Tr bitan je faktor u nastajanju ateroskleroze i tromboembolijskih oboljenja. Nakupljeni Tr na mestu oštećenja krvnog suda stvaraju tzv. „beli tromb“ koji predstavlja inicijalnu fazu daljeg razvoja tromboze. Otuda, primena inhibitora agregacije Tr može biti vrlo korisna u profilaksi nastajanja aterosklerotičkih i trombotskih oštećenja krvnih sudova.

Funkciju Tr regulišu tri vrste supstancija.

Prvu grupu čine supstancije koje se stvaraju izvan Tr i koje deluju na receptore koji se nalaze na membrani Tr. Takvi agensi su, npr. kateholamini, kolagen, trombin i prostaciklin.

Drugi tip supstancija su one koje se stvaraju u samom Tr, ali ipak deluju na membranske receptore. Takvi agensi su ADP, prostaglandini D i F i serotonin.

Treću grupu čine jedinjenja koja stvaraju sami Tr i koja deluju u samom Tr. Takva jedinjenja su tromboksan A, ciklični adenzin monofosfat (AMP), ciklični guanozin monofosfat (GMP) i joni kalcijuma.

Na osnovu poznavanja ovih mehanizama razvijeni su antitrombocitni (antiagregacijski) lekovi – acetylsalicilna kiselina (inhibicija metabolizma prostaglandina), tiklopidin (inhibicija agregacije Tr pod dejstvom ADP) i abciximad i tirofiban (blokada receptora IIb IIIa za Tr).

Antiagregacijski lekovi sa dokazanim dejstvom su aspirin, tiklopidin, klopidogrel i dipiridamol<sup>25–31</sup>.

#### Oralni antikoagulacijski lekovi

Oralni antikoagulacijski lekovi primenjuju se sa ciljem da spreče stvaranje tromba, a ako je tromb već nastao, da onemoguće njegovo širenje i smanje mogućnost embolizacije. Ovi lekovi deluju sporije, pa je do nastupanja njihovog efekta potrebno primenjivati heparin. Iz tih razloga oralni antikoagulacijski lekovi čine hroničnu antikoagulacijsku terapiju koja se izvodi pre svega derivatima kumarina. Oralna antikoagulacijska sredstva su antagonisti vitamina K. Mehanizam delovanja ove terapije zasniva se na njihovoj kompetenciji sa vitaminom K i snižavanju nivoa faktora koagulacije zavisnih od vitamina K (FII, FVII, FIX i FX) i antikoagulacija proteina C i njegovog kofaktora, proteina S.

U praksi najčešće se koriste kumarinski antikoagulansi: varfarin i acenokumarol.

Terapijske granice utvrđuju se tako da se postigne minimum koagulacijskog defekta potrebnog za prevenciju rekurentnih tromboza ili trajanja postojećih trombotskih epizoda. U lečenju uvek postoji opasnost od hemoragije, ali i opasnost od tromboze. Terapijske granice uglavnom su ustanovljene na bazi kliničkih ispitivanja koja su opisali mnogi autori<sup>32–42</sup>.

#### *Stomatološki postupci kod bolesnika sa trombocitopenijom*

Bolesnik sa trombocitopenijom ima sklonost ka krvarenju jednako kao i hemofilijari, s tim što obično krvari iz mnogih malih venula ili kapilara, a ne iz velikih krvnih sudova kao što se to dešava kod obolelih od hemofilije. Zbog toga se svuda u organizmu javljaju mala tačkasta krvarenja. Obično, krvarenje se ne javlja sve dok broj Tr u krvi ne padne ispod vrednosti od približno  $50 \times 10^9/L$  (normalan broj je  $150\text{--}450 \times 10^9/L$ ). Posle ekstrakcije zuba, blago krvarenje se uspešno zaustavlja sredstvima lokalne hemostaze, koje može da potraje i nekoliko sati.

#### *Stomatološki postupci kod bolesnika sa hemofilijom*

Priprema obolelih od hemofilije za ekstrakciju zuba ili drugu oralnohiruršku intervenciju sastoji se u davanju supstitucijske terapije i lokalnih mera hemostaze. Nezaobilazni

su antifibrinolitici, sedativi, antibiotici i analgoantipiretici. Supstitucijska terapija podrazumeva nadoknadu faktora koagulacije koji nedostaju. Lokalne mere hemostaze služe da uspostave lokalnu hemostazu na mestu zahvata. Antifibrinolitička sredstva mogu se koristiti sistemski i lokalno za odbranu od patološke fibrinolize. Ostala dopunska terapija (sedativi, antibiotici i analgopiretici) koristi se dozirano, po potrebi.

Optimalnu proceduru u oralnohirurškom zbrinjavanju obolelih od hemofilije čine preoperativna priprema, hirurški rad i postoperativni tok. Preoperativna priprema sastoji se u davanju sedativa, supstitucijske terapije i antifibrinolitika. Hirurška tehnika obuhvata anesteziju, tehniku vađenja zuba ili drugu intervenciju i mere lokalne hemostaze. U postoperativnom toku primenjuju se antifibrinolitici, antibiotici, sedativi i analgetici. Radi boljeg razumevanja supstitucijske terapije i lokalnih mera hemostaze, osvrnućemo se u prošlost i podsetiti na aktuelnu terapiju od tog vremena do danas.

Do šezdesetih godina prošlog veka, znalo se da su jedini izvor supstitucijske terapije FVIII, FIX i vWF bili sveža krv i SZP, a lokalne mere hemostaze postizale su se jedino mehaničkim metodama i sredstvima lokalne hemostaze svih oblika. Šezdesetih godina prošlog veka pojavio se krioprecipitat. Istovremeno, na mala vrata ulaze antifibrinolitici sa sistemskom i lokalnom upotrebom. Koristile su se zaštitne ili prekrivajuće proteze u cilju lokalne zaštite resorptivnog hemostatika natopljenog antifibrinolitikom. Pojavom koncentrovanih faktora (FVIII, FIX i vWF) odbačena je zaštitna proteza, a sve više favorizovana lokalna resorptivna hemijska i biološka sredstva natopljena antifibrinolitikom. Veoma često su samo koncentrovani preparati dovoljni da istovremeno zaustave krvarenje iz rane<sup>14-18</sup>. Rekombinantni koncentrovani faktori FVIII, FIX i FVIIa napravili su najveći pomak u oralnohirurškom zbrinjavanju obolelih od hemofilije. Konačno, može se reći da su se paralelno usavršavale lokalne metode hemostaze. Stiče se utisak da je postojao recipročni odnos supstitucione terapije i lokalnih metoda hemostaze kod obolelih od hemofilije<sup>2</sup>.

#### *Stomatološki postupci kod bolesnika lečenih antitrombocitnom (antiagregacijskom) terapijom*

Kada se bolesnik priprema za vađenje zuba ili drugu oralnohiruršku intervenciju, potrebno je prekinuti terapiju aspirinom sedam dana pre i do sedam dana posle intervencije. U periodu posle ekstrakcije zuba, odnosno postoperativnom toku, bolesnik koji već ima oboljenje sa hemoragijskim sindromom ne treba da koristi aspirin, posebno ako koristi oralnu antikoagulacijsku terapiju, zbog superponiranja antitrombotskog efekta<sup>24-26</sup>. Poznato je da se antitrombocitna (antiagregacijska) terapija ordinira empirijski i da nije kontrolisana, zbog toga što laboratorijska kontrola antitrombocitnih lekova još uvek nije standardni klinički postupak. Međutim, u izuzetnim situacijama ona postaje neophodna i tada se vrši laboratorijska provera stepena reaktivnosti Tr. Na taj način ona postaje kontrolisana i postiže se maksimalni terapijski antitrombocitni efekat, tj. isključuju se rizične doze antitrombocitnih lekova. Na osnovu ovih podataka može se očekivati produženo krvarenje posle oralnohirurških inter-

vencija. Što se tiče značajnog krvarenja zbog korišćenja aspirina, može se reći da je relativno retko. Krvarenje se, uglavnom, uspešno sanira uz pomoć lokalnih mera hemostaze, kao i redukcijom aspirina u terapiji tromboza<sup>27-30</sup>.

#### *Stomatološki postupci kod bolesnika koji se leče oralnom antikoagulacijskom terapijom*

S obzirom na proučenu literaturu, naše višegodišnje iskustvo u praćenju bolesnika na oralnoj antikoagulacijskoj terapiji, a posebno znanje proisteklo iz saradnje sa čitavim timom ordinirajućih i konsultativnih lekara, smatramo relevantnim predlog određenih smernica za ambulantni i klinički rad lekara stomatologa.

Celokupna koncepcija usvojene doktrine pristupa rizičnoj populaciji bolesnika na oralnoj antikoagulacijskoj terapiji bazirana je na težnji da se stomatološkim terapijskim postupcima ne isprovocira prelaz iz kompenzovane u dekompenzovanu fazu oboljenja ili, drugim rečima, da se latentna faza oboljenja ne prevede u manifestnu.

Oralnu antikoagulacijsku terapiju, bez obzira na vid rizičnog oboljenja, ne treba prekidati u toku jednokratnih ili neplaniranih ekstrakcija zuba ili drugih manjih oralnohirurških intervencija, uz obaveznu primenu laboratorijske kontrole PV.

Posebno je bitno naglasti da po preporuci Britanskog komiteta za standarde u hematologiji, Birtanskog udruženja hematologa, Britanske stomatološke asocijacije, kao i Nacionalne agencije za sigurnost bolesnika, preporučena vrednost *international normalized ratio* (INR) treba da bude od 2 do 4 i nalaz ne bi trebalo da bude stariji od 24 sata, zbog toga što on može da varira u tom vremenskom intervalu, posebno kod bolesnika starijih od 60 godina<sup>32-39</sup>.

Ukoliko krvarenje nastupi kod bolesnika kod kojih je PV u okviru ciljnih terapijskih vrednosti, uzrok krvarenja trebalo bi razjasniti. Naime, krvarenje koje traje do četiri sata može se zbrinjavati lokalnim sredstvima i metodama hemostaze, a duže od tog vremena zaslužuje izuzetnu pažnju. U tom slučaju traži se pomoć hematologa i transfuziologa.

Preporuke koje će uslediti imaju značaj konstituisanja jedinstvene doktrine o stomatološkom zbrinjavanju rizične grupe bolesnika na oralnoj antikoagulacijskoj terapiji. Stomatološka, odnosno oralnohirurška intervencija sastoji se od preekstrakcijskog, tj. preoperativne pripreme, oralnohirurškog rada i postekstrakcijskog ili postoperativnog toka.

Preekstrakcijska ili preoperativna priprema ogleda se u individualnom zdravstvenovaspitnom radu sa bolesnikom; kontinuiranoj primeni oralne antikoagulacijske terapije pre i posle stomatološke intervencije; vrednosti INR treba da bude u terapijskim granicama, od 2 do 3,5 (4) i da nalaz ne bude stariji od 24 sata u odnosu na početak intervencije; ordiniranju antibiotske terapije u cilju prevencije bakterijskog endokarditisa, (kada je to potrebno) i pribavljanju pismene saglasnosti nadležnih lekara specijalista (kardiologa, neurologa, neurohirurga, ginekologa i dr) pre intervencije.

Oralnohirurški rad čine izbor metoda anestezije (po mogućnosti lokalne anestezije kao najsigurnije i najjednostava-

vnije ili neke od tehnika sedacije uz istovremenu primenu lokalne anestezije), kao i oralnohirurški rad (koji se planira na osnovu lokalnog nalaza, rizičnih bolesti, godina starosti, oralne antikoagulacijske terapije i eventualno, nekih drugih lokalnih i opštih faktora rizika).

Postekstrakcijski ili postoperativni tok sastoji se u ordiniranju antibiotske terapije (prema proceni stomatologa), analgoantipiretika prema potrebi (posebno se skreće pažnja da se ne koriste aspirin i ibuprofen jer mogu da superponiraju efekte oralne antikoagulacijske terapije), kao i izbora metoda lokalne hemostaze (s obzirom na to da se radi o patološkom krvarenju gde je krvni koagulum trošan, poželjna su hemijska i biološka resorptivna sredstva natopljena antifibrinolitičkom, lokalno aplikovana, a mogu se koristiti prema potrebi i ostala sredstva i metode lokalne hemostaze). Kontraindikovano je da stomatolog ordinira sistemske hemostatike (npr. vitamin K).

## Zaključak

Dobro poznavanje mogućih uzoraka prekomernog krvarenja, kao i stomatoloških postupaka u toku oralnohirurških intervencija kod obolelih od trombocitopenije, hemofilije, u slučaju snižene koncentracije faktora zavisnih od vitamina K i predozirane antitrombotske terapije, omogućava adekvatnu i blagovremenu oralnohiruršku hemostazu u skladu sa predviđenim protokolom lečenja.

Ukoliko je, međutim, oralnohirurška intervencija propraćena produženim krvarenjem u trajanju od nekoliko sati ili dana, bez pouzdanih anamnestičkih podataka i pismene medicinske dokumentacije, problem postaje veliki.

U takvim situacijama, podsećanje na stanja koja izazivaju prekomerno krvarenje, kao i na stomatološke postupke u toku oralnohirurških intervencija kod takvih bolesnika, može biti dragocen doprinos dobroj stomatološkoj praksi.

## L I T E R A T U R A

1. *Stefanović S.* Hematology. Beograd–Zagreb: Medicinska knjiga; 1989. (Serbian)
2. *Balint B.* Transfusiology. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2004. (Serbian)
3. *Ganlyton A.* Medical physiology. Beograd: Savremena administracija; 2008. (Serbian translation)
4. *Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanbille P, Nochy D.* Henoch-Schönlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(5): 1271–8.
5. *Murphy S, Nepo A, Sills R.* Thrombocytopenia. *Pediatr Rev* 1999; 20(2): 64–9.
6. *Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ.* Hemostasis and thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
7. *Cines DB, Blanchette VS.* Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346(13): 995–1008.
8. *Cines DB, Bussel JB.* How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005; 106(7): 2244–51.
9. *Cines DB, McMillan R.* Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annu Rev Med* 2005; 56: 425–42.
10. *Berntorp E, Lethagen S.* The role of home infusion therapy in haemophilia: a disease management preoperative. *Dis Manage Health Outcomes* 2000; 7(2): 77–81.
11. *Arun B, Kessler C.* Clinical manifestations and therapy of the hemophilias. In: *Colman R, Hirsch J, Marder V, Clowes AW, George JN*, editors. Basic Principles and Clinical Practice. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 822.
12. *Ananyeva N, Khrenov A, Darr F, Summers R, Sarafanov A, Saenko E.* Treating haemophilia A with recombinant blood factors: a comparison. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1061–70.
13. *Ho AY, Height SE, Smith MP.* Immune tolerance therapy for haemophilia. *Drugs* 2000; 60(3): 547–54.
14. *Hedner U.* Treatment of patients with factor VIII and factor IX inhibitors with special focus on the use of recombinant factor VIIa. *Thromb Haemost* 1999; 82(2): 531–9.
15. *Büchel KH.* Recombinant factor VIII: an introduction. *Semin Hematol* 1991; 28(2 Suppl 1): 1–4.
16. *Scharrer I.* Recombinant factor VIIa for patients with inhibitors to factor VIII or IX or factor VII deficiency. *Haemophilia* 1999; 5: 253–9.
17. *Key NS, Aledort LM, Beardsley D, Cooper HA, Davignon G, Ewenstein BM*, et al. Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost* 1998; 80(6): 912–8.
18. *Berthier AM, Guillygomarc'h A, Messner M, Pommereuil M, Bader G, de Mello G.* Use of recombinant factor VIIa to treat persistent bleeding following dental extractions in two cirrhotic patients. *Vox Sang* 2002; Suppl 3: 119–21.
19. *Dopsaj V, Jelić-Ivanović Z, Marisanjlenić D, Mitić G, Terzić B, Matić G.* Oral anticoagulant therapy clinical and laboratory aspects. Beograd: Farmaceutski fakultet Univeziteta u Beogradu; 2005. (Serbian)
20. *Parag G, Juretić D.* Prothrombin time standardization for monitoring oral anticoagulant therapy. *Biochemia medica* 1995; 5(2–3): 77–85. (Croatian)
21. *Kitchen S, Preston FE.* Standardization of prothrombin time for laboratory control of oral anticoagulant therapy. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(1): 17–25.
22. *Kažić T.* Clinical Pharmacology. Beograd: Integra; 2005. (Serbian)
23. *Vujičić B, Burić N, Igić S, Igić A.* Dental aspects of patients on anticoagulant therapy. Niš: Gradina; 1993. (Serbian)
24. *Baklaja R, Elezović I.* Laboratory diagnosis of haemostasis disturbances. Beograd: Interlab exim; 2008. (Serbian)
25. *Lenz TL, Hilleman DE.* Aggrenox: a fixed-dose combination of aspirin and dipyridamole. *Ann Pharmacother* 2000; 34(11): 1283–90.
26. *Ardekian L, Gaspar R, Peled M, Brenner B, Laufer D.* Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures? *J Am Dent Assoc* 2000; 131(3): 331–5.
27. *Vujičić B.* Oral surgical interventions in patients on antithrombotic therapy. *Acta Med Med* 1990; 2:103–5. (Serbian)
28. *Vujičić B, Krstić R, Vukanović Ž, Kučer Z.* Diabetes Mellitus – antiaggregation therapy and oral surgical interventions. *Acta Med Med*, 1991; 2: 67–77. (Serbian)
29. *Gaspar R, Ardekian L, Brenner B, Peled M, Laufer D.* Ambulatory oral procedures in patients on low-dose aspirin. *Harefuah* 1999; 136(2): 108–10.
30. *Fitzmaurice D, Blann A, Lip GYH.* Bleeding risk of antithrombotic therapy. *BMJ* 2002; 325: 828–31.
31. *Vujičić B, Burić N, Kučer Z, Jovanović G.* Anticoagulants effecto checking within oral surgical interventions in patients with



- cardiovascular disorders. *Stom Glas S* 1992; 39: 61–3. (Serbian)
32. *Perry DJ, Noakes TJ, Hellivell PS*. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *Br Dent J* 2008; 204(3): 109–10.
33. *Vujičić B*. Oral surgical interventions in patients on antithrombotic therapy. Niš: School of Medicine [thesis]; 1981. (Serbian)
34. *Vujičić B, Šurdilović S*. Owren's thrombotest – a method of choice in follow-up anticoagulant therapy in dental surgery patients. *Acta Stom N* 1986; 3: 51–6. (Serbian)
35. *Vujičić B, Trninić O*. Teamwork significance in dental management of patients on anticoagulant therapy. *Stom Glas S* 1993; 40 Suppl 7: 58–9. (Serbian)
36. *Vujičić B, Milosavljević M*. Oral surgical interventions in pregnant females treated with anticoagulant therapy. *Stom Glas S* 1993; 40 Suppl 1: 111–5. (Serbian)
37. *Al-Mubarak S, Rass MA, Alsmayed A, Alabdulaaly A, Ciancio S*. Thromboembolic risk and bleeding in patients maintaining or stopping oral anticoagulant therapy during dental extraction. *J Thromb Haemost* 2006; 4(3): 689–91.
38. *Pototski M, Amenábar JM*. Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment. *J Oral Sci* 2007; 49(4): 253–8.
39. *Perry DJ, Noakes TJ, Hellivell PS*. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *Br Dent J* 2007; 203(7): 389–93.
40. *Vujičić B, Milošević Z, Savić T, Živić M*. Anticoagulant therapy in oral surgical practice especially referring cardiovascular patients. *Acta Med Med* 1993; 4: 93–9. (Serbian)
41. *Vujičić B, Milošević Z, Savić T, Živić M*. A role vitamin K plays in blood coagulation and managing hipocoagulability in patients on oral anticoagulant therapy. *Acta Med Med* 1993; 4: 33–42.

Rad primljen 2. II 2009.  
Revizija 24. VII 2009.  
Prihvaćen 25. VIII 2009.



## Rane patohistološke promene kod disfunkcije arteriovenske fistule za hemodijalizu

### Early pathohistological changes in dysfunction of arteriovenous fistula for hemodialysis

Radojica Stolić\*, Slobodanka Mitrović‡, Dragica Stolić†, Nebojša Mitić§

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, \*Interna klinika, §Institut za patologiju, Kosovska Mitrovica, Srbija; †Dom zdravlja Priština, Gračanica, Srbija; ‡Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu, Institut za patologiju, Kragujevac, Srbija

#### Apstrakt

**Uvod.** Kod bolesnika na hemodijalizi neointimalna hiperplazija vodeći je faktor rizika od nastanka disfunkcije arteriovenske fistule. Ovaj proces podrazumeva proliferaciju glatkih mišićnih ćelija iz medije u intimu. **Prikaz bolesnika.** Prikazan je bolesnik, star 76 godina, kod koga je došlo do tromboze fistule nakon inicijalne funkcije, osmog dana, bez prisustva poznatih faktora rizika. Histopatološki nalaz ukazivao je na značajnu formu procesa neointimalne proliferacije koja je dovela do stenozе i tromboze fistule. **Zaključak.** Rane patohistološke promene izražene kod disfunkcije arteriovenske fistule za hemodijalizu reakcija su na izmenjene hemodinamske uslove.

#### Ključne reči:

bubreg, dijaliza; arteriovenska fistula; tunika intima; ćelija proliferacija; faktori rizika; miociti, glatki mišić

#### Abstract

**Background.** In hemodialysis patients the most common cause of vascular access failure is neointimal hyperplasia of vascular smooth muscle cells at the venous anastomosis of arteriovenous fistulas. **Case report.** We presented a 76-year old patient who had developed fistula thrombosis without the presence of known risk factors the eighth day after the initial function. A histopathological finding pointed to a significant rate of neointimal proliferation, as an initial reasons for the fistula stenosis and thrombosis. **Conclusion.** Early pathohistological changes observed in arteriovenous fistula dysfunction are response to hemodynamic changed conditions.

#### Key words:

renal dialysis; arteriovenous fistula; tunica intima; risk factors; myocytes, smooth muscle.

#### Uvod

Između 28% i 53% arteriovenskih fistula za hemodijalizu ne postižu odgovarajuću maturaciju, bez obzira na dovoljno dug period od šest i više meseci čekanja. U takvim slučajevima dalja terapijska procedura podrazumeva primenu dvolumenskih katetera ili arteriovenskih graftova što povećava troškove lečenja i značajno podiže rizik od morbiditeta i mortaliteta<sup>1</sup>.

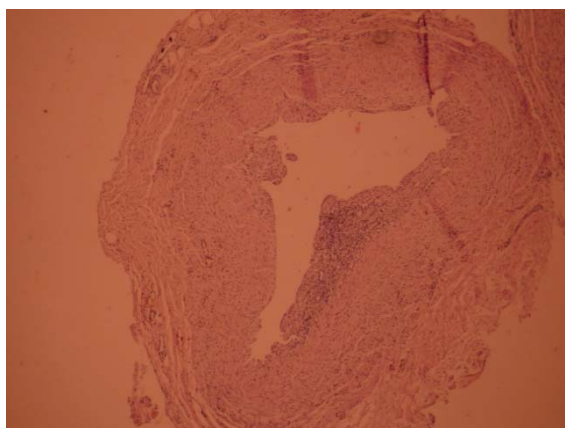
Najčešći uzrok disfunkcije vaskularnih pristupa je proces venske neointimalne proliferacije kao najznačajniji histopatološki proces koji, izazivajući vaskularnu stenozu, dovodi do tromboze. Zbog izuzetno visoke stope morbiditeta ovih bolesnika, nastalih usled disfunkcije vaskularnih pristupa, kao i činjenice da se godišnje u SAD za njihovo lečenje izdvaja oko milijardu dolara, neophodno je da se temeljno utvrdi patoge-

neza intimalne hiperplazije, zbog eventualne terapijske strategije u inhibiciji ovog procesa. Neointimalna hiperplazija karakteriše se povećanim rastom specifičnih ćelijskih vrsta venskog zida kao što su glatkomišićne ćelije medije i miofibroblastna adventicije i najčešće nastaju pod uticajem bazičnog fibroblastnog i trombocitnog faktora rasta. Glatkomišićne ćelije penetrišu kroz laminu elastiku internu, migriraju u intimu, proliferišu i sekretuju supstance matriksa, kao što su kolagen, elastin i proteoglikan. U toku migracije u intimu glatkomišićne ćelije transformišu se iz kontraktibilnog u sekretorni tip te na taj način dolazi do sekrecije osnovne supstance koja uslovljava intimalnu fibrozu<sup>2</sup>. U toku su paralelne kliničke studije o korelaciji disfunkcije vaskularnih pristupa za hemodijalizu i stenozе koronarnih arterija, jer se pretpostavlja da su vaskularni pristupi za hemodijalizu idealan model za utvrđivanje terapijskog protokola za vaskularnu stenozu<sup>3,4</sup>.

### Prikaz bolesnika

Bolesnik, star 76 godina, hospitalizovan je u Centru za nefrologiju i dijalizu Kliničkog centra „Kragujevac“ zbog kliničko-laboratorijskih simptoma V stepena bubrežne insuficijencije, kao posledica hipertenzivne nefropatije. Anamnestički, nije imao relevantne bolesti, niti operativne intervencije. Dobijeni laboratorijski nalazi bili su u skladu sa stepenom bubrežne slabosti, izražena anemija nije zahtevala terapiju krvnim derivatima, ostali biokemijski parametri bili su bez značajnih metaboličkih poremećaja i neupadljivog aterogenog profila. Po prijemu, kod bolesnika je sprovedena aktivna depuracija hemodijalizama, preko dvolumenskog katetera, koji je plasiran u desnu femoralnu venu. Bolesnik je odbio peritoneumsku dijalizu, kao preporučenu metodu lečenja bubrežne insuficijencije. Zbog toga, u lokalnoj anesteziji, u distalnom predelu leve podlaktice, pristupilo se kreiranju nativne arteficielne arteriovenske fistule, terminolateralnom anastomozom, između arterije radijalis i vene cefalike. Intraoperativno izmeren lumen vene cefalike bio je 2,2 mm, dok je lumen arterije radijalis bio 2 mm. Arterijski pritisak u toku operacije bio je 165/70 mmHg, dok je njegova srednja vrednost iznosila 89 mmHg. Postoperativno, palpiran je tril i čuo se sistolno-dijastolni šum, kao znak rane detekcije inicijalne funkcionalnosti fistule. Osmog dana od operacije nisu se mogli potvrditi ovi parametri, kao posledica tromboze fistule. Dve nedelje posle prijema, na spoju između srednje i proksimalne trećine podlaktice, uzdužnim rezom, pristupilo se fistulnoj veni, koja je terminalno podvezana i terminolateralnom anastomozom spojena sa arterijom radijalis. Nakon toga, palpatorno i auskultatorno utvrđena je uspešno uspostavljena cirkulacija kroz fistulnu venu. Intraoperativno izmeren lumen vene cefalike u proksimalnom delu bio je 3 mm, a arterije radijalis 2,1 mm.

Poprečno presečeni deo fistulne vene, poslat je na patohistološku analizu, zbog eventualnog utvrđivanja razloga rane disfunkcije arteriovenske fistule (slika 1).

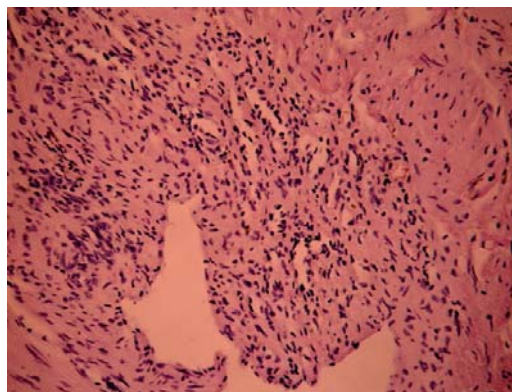


Sl. 1 – Poprečni presek fistulne vene (HE, × 40)

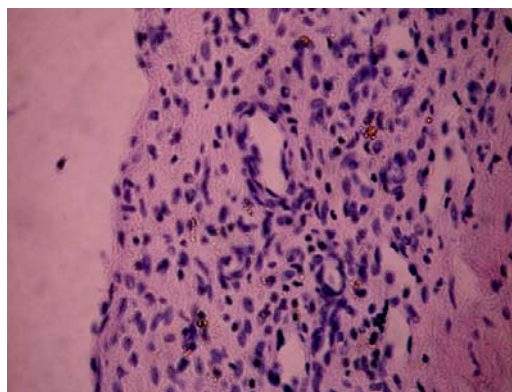
Segmenti arteriovenske fistule (fistulne vene) nakon 24-časovne fiksacije u 4% rastvoru formalina, ukalupljeni su u parafinske blokove. Isečci debljine 5 mikrona (16 nivoa poprečnog preseka) bojani su standardnom hematoksilin-eozin (HE) tehnikom i specijalnim Masson trihromnim (Masson's

trichrome) i van Gieson elastika (von Gieson's elastica) metodom<sup>5</sup>. Preparati su analizirani svetlosnim mikroskopom (Axioskop 40, Zeiss), a reprezentativni preseci su fotografisani digitalnom kamerom (Canon, PC 1089).

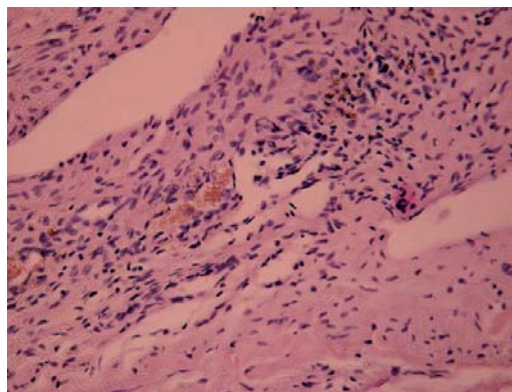
Patohistološkom analizom beležene su sve morfološke promene u zidu fistulne vene koje su uključivale difuzno zadebljanje zida, intimalnu hiperplaziju, gubitak endotelnih ćelija, rupturu ili nedostatak unutrašnje elastične membrane, atrofiju ili gubitak glatkiomišićnih ćelija medije, proliferaciju kapilarnih krvnih sudova i reaktivnu zapaljensku infiltraciju. Nakon histopatološke obrade primljenog tkiva vene, nalaz je ukazivao na proliferaciju glatkih mišićnih ćelija u intimu, infiltraciju limfocita i makrofaga, kao i na neovaskularizaciju (slike 2–4).



Sl. 2 – Neointimalna hiperplazija u zidu fistulne vene (HE, × 100)



Sl. 3 – Infiltracija limfocita i makrofaga u neointimalnoj hiperplaziji zida fistulne vene (HE, × 200)



Sl. 4 – Neovaskularizacija u neointimalnoj proliferaciji fistulne vene (HE, × 200)

## Diskusija

Vaskularni endotel je dinamičan ćelijski medijum koji je interponiran između zida i lumena krvnog suda, a njegove osnovne funkcije su održavanje vaskularnog tonusa i protoka krvi, onemogućavanje vaskularne inflamacije i proliferacije glatkomišićnih ćelija, delujući fibrinolitički, antiaterogeno, antiinflamatorno, antikoagulantno i antitrombotično<sup>5,6</sup>.

Međutim, izmenjeni hemodinamski uslovi, nastali arteriovenskom anastomozom, mehanizmom vaskularnog remodeliranja, doprinose nastanku i razvoju endotelne disfunkcije koja je, sa povećanim oksidativnim stresom, važan promotor inflamacijskih procesa. Endotelna aktivnost vazodilatatora (azot-oksidi, prostaglandini, bradikinin) značajno se redukuje, dok se sinteza moćnih vazokonstriktora (endotelin, angiotenzin II, slobodni kiseonični radikali) značajno povećava. Afirmisanje značaja patofiziološkog dešavanja u endotelu krvnih sudova nastaje spoznajom restenotičnih događanja, nakon primenjenih metoda perkutane translumenske angioplastike. Jedan od najbitnijih procesa koji dovodi do ponovnog suženja krvnih sudova jeste neointimalna hiperplazija sa proliferacijom glatkomišićnih ćelija endotela<sup>6-10</sup>.

Određene teorije, potvrđene na animalnim modelima, ukazuju na značajnu ulogu određenih glikoproteina (v $\beta$ 3-integrina), kao stimulusa trombocitnog faktora rasta na proliferaciju glatkomišićnih ćelija<sup>11</sup>, proinflamacijskih agenasa (MCP-1, PAI-1, ET-1)<sup>12</sup>, interleukina-1<sup>13</sup>, kao i ranih promena kontraktilnosti venskog zida<sup>14</sup>.

Kinetika proliferativnog odgovora najčešće je izučavana na animalnom modelu. Istraživanja u ljudskoj populaciji poslednjih godina ukazuju da u oko 90% slučajeva proliferišu subendotelni sloj sa monocitno-makrofagnom infiltracijom endotelnih ćelija intime i neovaskularizacijom<sup>15</sup>.

Oko 30% vaskularnih pristupa, pre svega arteriovenskih graftova, unutar dve, a 50% posle 10 godina funkcionisanja razvijaju hemodinamski značajnu stenozu, zbog neointimalne endotelne proliferacije<sup>16</sup>.

Na animalnom modelu utvrđeno je da u prvih sedam dana nakon implantacije venskog grafta, nastaje gubitak ćelija i degeneracija zida sa istovremenim skladištenjem vezivnog tkiva i infiltracijom mononuklearnih ćelija u adventiciji. Druge nedelje mononuklearne ćelije infiltriraju zid krvnog suda iz lumena i adventicije. Zadebljanje venskog zida započinje u pr-

voj nedelji, sa povećanjem od 18 puta na inicijalnu debljinu u 16 nedelji, što značajno smanjuje lumen vene. Neointimalna proliferacija u prvoj i drugoj postoperativnoj nedelji karakteriše se značajnim gubitkom glatkomišićnih ćelija, od druge do četvrte nedelje nastupa masivna infiltracija mononuklearnih ćelija, a od 4. do 16. nedelje i proliferacija glatkomišićnih ćelija koja prouzrokuje neointimalne lezije. Pretpostavlja se i da mehanički stres ima odlučujuću ulogu u nastanku povećane genske ekspresije adhezivnih molekula, faktora rasta, citokina i proteina matriksa koji pokreću proces inflamacije, nastanak neointimalne proliferacije i kasnije ateromatозne lezije. Smatra se da je mehanički pritisak na venski zid, snažan impuls za transformaciju i proliferaciju glatkomišićnih ćelija. Vena postaje rigidna, neelastična, uz manju fibrinolitičku aktivnost njenog zida, što je razlog smanjenog protoka<sup>4</sup>.

Neointimalna hiperplazija osnovni je patohistološki proces disfunkcije vaskularnih pristupa, što je razlog za hospitalizaciju kod 20% dijaliznih bolesnika<sup>8</sup>.

Protokol i strategija terapijskih procedura sastoji se u supresiji stanja koja dovode do proliferacije glatkomišićnih ćelija i u velikoj meri je od značaja i za kardiovaskularne bolesnike. Utvrđeno je značajan antiproliferativan efekat metotreksata<sup>17</sup>, paklitaksela<sup>18</sup> i sirolimusa<sup>19</sup> na razvoj venske neointimalne proliferacije. Postoje istraživanja čiji rezultati ukazuju da hiperholesterolemija i hiperglikemija povećavaju uslove za nastanak intimalne hiperplazije<sup>20</sup>. Ima početnih pozitivnih rezultata u primeni infracrvenog zračenja za inhibiciju intimalne hiperplazije<sup>21</sup>. Dosadašnja istraživanja upućuju na to da bi i genska terapija mogla imati pozitivne efekte u sprečavanju proliferacije glatke muskulature endotela krvnih sudova. U tom pravcu ide i studija koja trenutno procenjuje održivu strategiju uticaja adenovirusa, kao medijatora u ekspresiji  $\beta$ -adrenergičkog receptora C-kinaze<sup>22</sup>.

## Zaključak

U našem prikazu bolesnika rane histopatološke promene kod arteriovenske fistule za hemodijalizu nastale su, najverovatnije, kao odgovor na izmenjene hemodinamske uslove. Kao doprinoseći faktor ovakvog razvoja disfunkcije arteriovenske fistule ne može se isključiti ni demografska struktura bolesnika, kao ni uremijski sindrom kao snažan aterogeni potencijal.

## L I T E R A T U R A

1. *Asif A, Roy-Chaudhury P, Beathard G.A.* Early arteriovenous fistulae failure: a logical proposal for when and how to intervene. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 332–39.
2. *Bonatti J, Oberhuber A, Schachner T, Zou Y, Hammerer-Lercher A, Mittermair R. et al.* Neointimal hyperplasia in coronary vein grafts: pathophysiology and prevention of a significant clinical problem. *The Heart Surgery Forum* 2004; 7(1): 72–87.
3. *Agarwal A, Segal M.S.* Intimal exuberance: vein in leopard. *Am J Pathol* 2003; 162: 1759–61.
4. *Roy-Chaudhury P.* Endothelial progenitor cells, neointimal hyperplasia, and hemodialysis vascular access dysfunction. *Circulation* 2005; 112: 3–5.
5. *Heidenbeim M.* Noch einmal über die darstellung der centralcorper durch eisinshamotoxilin. Nebst einigen allgemeinen bemerkungen über die hematoxylinfarben. *2. Wiss Mikrosk* 1896, 13: 186.
6. *Cummins PM, von Offenberg SN, Killeen MT, Birney Y.A, Redmond E.M, Cahill P.A.* Cyclic strain-mediated matrix metalloproteinase regulation within the vascular endothelium: a force to be reckoned with. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: 28–42.
7. *Widlansky M, Gokce N, Keaney J, Vita J.* The clinical implications of endothelial function. *JACC* 2003; 42: 1149–60.
8. *Zou Y, Dietrich H, Hu Y, Mettler B, Wick G, Yu Q.* Mouse model of venous bypass graft arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1998; 153: 1301–10.
9. *Deanfield J, Halcox J, Robelink T.* Endothelial function and dysfunction. Testing and clinical relevance. *Circulation* 2007; 115: 1285–95.

10. *Rubul A, Kuchiro Y, Shaodong G, Virendra IP, Gautam S, Katherine CS, et al.* Forkhead transcription factors inhibit vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia. *J Biol Chem* 2005; 280(33): 864–73.
11. *Kokubo T, Kchida H, Choi ET.* Integrin  $\alpha_v\beta_3$  as a target in the prevention of neointimal hyperplasia. *J Vasc Surg* 2007; 45: 33–8.
12. *Nath KA, Kanakiriya SKR, Grande JP, Croatt AJ, Katusic ZS.* Increased venous proinflammatory gene expression and intimal hyperplasia in an aorto-caval fistula model in the rat. *Am J Pathol* 2003; 162 (6): 2079–90.
13. *Chamberlain J, Evans D, King A, Dewberry R, Dover S, Crossman D et al.* Interleukin-1 $\beta$  and signaling of interleukin-1 in vascular wall and circulating cells modulates the extent of neointima formation in mice. *Am J Pathol* 2006; 168: 1396–403.
14. *McGregor E, Gosling M, Beattie DK, Ribbons DMP, Davies AH, Powell JT.* Circumferential stretching of saphenous vein smooth muscle enhances vasoconstrictor responses by Rho kinase-dependent pathways. *Cardiovascular Research* 2002; 53 (1): 219–26.
15. *Hofstra L, Tordoir JHM, Kitslaar PJEHM, Hoeks APG, Daemen MJAP.* Enhanced cellular proliferation in intact stenotic lesions derived from lumen arteriovenous fistulae and peripheral bypass grafts. *Circulation* 1996; 94: 1283–90.
16. *Zhang L, Freedman NJ, Brian L, Peppel K.* Graft-extrinsic cells predominate in vein graft arterialization. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2004, 24: 470.
17. *Huang Y, Salu K, Wang SLL, Verbenen E, et al.* Methotrexate loaded SAE coated coronary stents reduce neointimal hyperplasia in a porcine coronary model. *Hear* 2004; 90: 195–99.
18. *Lee BH, Lee JE, Lee KW, Nam HY, Jeon HJ, Sung YJ et al.* Paclitaxel-coated expanded polytetrafluoroethylene haemodialysis grafts inhibit neointimal hyperplasia in porcine model of graft stenosis. *Nephrol Dial Transpl* 2006; 21(9): 2432–38.
19. *Rotmans JJ, Pattynama PMT, Verhagen HJM, HinoI, Velema E, Pasterkamp G et al.* Sirolimus-eluting stents to abolish intimal hyperplasia and improve flow in porcine arteriovenous grafts A 4-week follow-up study. *Circulation* 2005; 111: 1537–42.
20. *Absood A, Furutani A Kawamura T, Graham L M.* A comparison of oxidized LDL-induced collagen secretion by graft and aortic SMCs: role of PDGF. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: 1200–6.
21. *Chih-Ching L, Chao-Fu C, Ming-Yu L, Tzen-Wen C, Pui-Ching L, Wu-Chang Y.* Far-infrared therapy: a novel treatment to improve access blood flow and unassisted patency of arteriovenous fistula in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 985–92.
22. *Luo Z, Akita GY, Date T, Treleaven C, Vincent KA, Woodcock D, et al.* Adenovirus-mediated expression of  $\beta$ -adrenergic receptor kinase C-terminus reduces intimal hyperplasia and luminal stenosis of arteriovenous polytetrafluoroethylene grafts in pigs. *Circulation* 2005; 111: 1679–84.

Rad primljen 15. I 2009.  
Revizija 16. VI 2009.  
Prihvaćen 06. VIII 2009.



## Ultrazvučno dijagnostikovana encefalokela fetusa u 13. nedelji gestacije

The ultrasonographic diagnosis of fetal encephalocele at 13th gestational week

Marija Šorak, Aleksandar Živanović, Mirjana Varjačić, Goran Lukić,  
Goran Babić

Klinički centar Kragujevac, Ginekološko-akušerska klinika, Kragujevac, Srbija

### Apstrakt

**Uvod.** Encefalokela je retka anomalija centralnog nervnog sistema nastala usled defekta prilikom zatvaranja nervne cevi u toku ranog embrionalnog razvoja. Po podacima iz literature do sada je najranije ultrazvučno otkrivena u 13. nedelji gestacije uz primenu trodimenzionalnog ultrazvuka. Karakteriše je vrećasta formacija obavijena meningama koja prolazi kroz otvore na lobanji, a ispunjena je moždanim tkivom i cerebrospinalnim likvorom. **Prikaz bolesnika.** Prikazana je bolesnica, stara 25 godina, kod koje je ultrazvučno dijagnostikovana okcipitalna encefalokela fetusa u 13. nedelji gestacije. Gestacijski mešak se nalazio u desnom rogu dvoroge materice sa jednim cerviksom. Dijagnozu je potvrdila i trostruko uvećana vrednost alfa-fetoproteina u serumu trudnice: 75,98 IU/mL. **Zaključak.** Ultrazvučni pregled je metoda izbora u prenatalnoj detekciji fetalnih anomalija. Encefalokelu je moguće dijagnostikovati ukoliko prominira iznad granica lobanje.

### Ključne reči:

fetus, praćenje; encefalokele; dijagnoza; ultrasonografija; ultrasonografija, prenatalna.

### Abstract

**Background.** Encephalocele presents a rare anomaly of central nervous system, developed as a consequence of neural tube closing defect during early embryonal development, and it is described by a baggy formation which proliferates through the pores of the skull, filled with brain tissue, cerebrospinal liquor and entwined with meninges. According to literature search, until this day, the earliest it can be ultrasonically detected is the 13th gestation week, with the appliance of three-dimensional ultrasound. **Case report.** We presented 25 years old patient, ultrasonically diagnosed with occipital fetal encephalocele at the 13th gestation week. A gestation sack was located in the right uteral corn of the two-corned uterus with one cervix. The diagnosis was confirmed also by trippled value of alpha-fetoprotein in maternal serum: 75,98 IU/mL. **Conclusion.** Ultrasonic examination is the method of choice for prenatal detection of a fetal anomaly. It is possible to diagnose encephalocele if it prominates above the limits of the skull.

### Key words:

fetal monitoring; encephalocele; diagnosis; ultrasonography; ultrasonography, prenatal.

### Uvod

Encefalokela je jedan od entiteta u spektru fetopatija koje nastaju usled defekta u zatvaranju nervne cevi<sup>1</sup>. Kroz defekt na kostima glave dolazi do ispadanja meninga i moždanog tkiva. Ultrazvučnim pregledom moguće je uočiti sferičnu strukturu, obično ispunjenu tečnošću, što karakterišemo kao *meningocelle*, ili strukturama moždanog tkiva (*encephalocelle*) izvan granica kalvarije. Hernijacija se dešava kroz defekt na lobanji<sup>2-4</sup>. Do sada je ova anomalija ultrazvučno detektovana najranije u 13. nedelji gestacije<sup>5</sup>.

Encefalokela nastaje zbog nemogućnosti odvajanja površinskog ektoderma od neuroektoderma. Rubovi nervne cevi zatvaraju se tokom četvrte nedelje embrionalnog života, i

ovo spajanje počinje u sredini nervne cevi i nastavlja se kaudalno i rostralno. Nervna cev se ubrzo odvaja od epidermisa i smešta neposredno ispod njega<sup>6</sup>. Odsustvo spajanja rostralnog dela nervne cevi dovodi do nastanka encefalokele, zbog prerastanja nervnog tkiva preko ivice zatvaranja, ili zbog izostanka indukcije zatvaranja od strane susednog mezoderma<sup>7</sup>. Takođe, poremećaj u osifikaciji buduće okcipitalne regije može dovesti do nastanka potiljačne encefalokele. To dovodi do nastanka koštanog defekta u ploči lobanje, što dozvoljava hernijaciju meningi ili moždanog tkiva<sup>8</sup>. Oko 90% defekata lokalizovano je duž srednje linije, a potiljak je najčešće mesto (kod oko 75% bolesnika). Moguća je i frontoetmoidalna lokalizacija (oko 14%), parijetalna (oko 11%) ili sfenoidalna<sup>9,10</sup>.

Ova anomalija veoma često udružena je sa drugim malformacijama i poremećajima koji su prisutni kod oko 60% bolesnika: hidrocefalus, spina bifida, spastična kvadriplegija, mikrocefalija, ataksija, središnji rascep lica sa hipertelorizmom, rascepom usne i nepca, usporen mentalni i fizički razvoj, vizuelni problemi<sup>11,12</sup>. Moguće je relativno lako ultrazvučno dijagnostikovati encefalokelu prenatalno, ukoliko prominira iznad granica lobanje<sup>13,14</sup>. Međutim, opisane su i manje encefalokele u nosnoj duplji koje se obično dijagnostikuju kasnije, nakon rođenja<sup>10,15</sup>.

Serumski nivo alfa-fetoproteina (AFP) u krvi majke povišen je u oko 3% bolesnica, zbog toga što je većina encefalokela prekrivena kožom<sup>4,16</sup>.

S obzirom na to da se osifikacija kostiju lobanje završava u 10. nedelji gestacije, najranije dijagnostikovanje encefalokele moguće je u 13. nedelji gestacije. Pojava encefalokele u prvom trimestru varijabilna je, a jednom kad je dijagnostikovana neophodno je potražiti udružene i intra- i ekstrakranijalne anomalije<sup>11,12,17</sup>. Takođe, potrebno je uraditi i kariotipizaciju roditelja, s obzirom na to da je encefalokela prisutna kod oko 13–44% hromozomskih aberacija<sup>18</sup>. Prisutna je u različitim hereditarnim sindromima kao što su Mekelov sindrom, sindrom Joubert, Walker-Warburg, Roberts, Chemke<sup>11,12</sup>, a, takođe, povezana je i sa nenaslednim anomalijama kao što su sindrom amnionskih tračaka, kriptoftalmos sindrom, kao i upotreba lekova – varfarin, preležana *rubella* u trudnoći i dijabetes<sup>19</sup>. Najčešća hromozomska anomalija je trizomija 18. hromozoma. Često je udružena sa Arnold-Chiari ili Dandy-Walker malformacijom. Okcipitalna lokalizacija može biti visoka, uz *foramen magnum* ili može da uključuje gornji deo cervikalne kičme i okcipitalne kosti, uz prisustvo najvećeg dela cerebeluma kao kod Chiari III malformacije<sup>20</sup>.

Učestalost encefalokele je različita, od 0,8 do 4 na 10 000 porođaja<sup>21,22</sup>. Veoma je česta kod fetusa i embriona nakon spontanog pobačaja, gde je jedna od najčešćih anomalija nervnog sistema. Češća je kod ženskih fetusa.

Jedini značajan prognostički faktor koji govori u prilog bolje prognoze ove anomalije je odsustvo moždanog tkiva u vreći.

Oko 10% neonatusa sa prenatalno dijagnostikovanom encefalokelom prežive. Od toga, 75% ima mentalnu retardaciju. Prognoza i lečenje bolesnika sa encefalokelom zavise od lokalizacije, veličine i sadržaja encefalokele, kao i prisustva udruženih anomalija i poremećaja. Frontalne encefalokele bez moždanog tkiva i pridruženih anomalija imaju najbolju prognozu<sup>23,24</sup>.

Ultrazvučni pregled ostaje metoda izbora u dijagnostici fetalnih anomalija, mada primena nuklearne magnetne rezonancije (NMR) može obezbediti detaljniji pregled fetusa sa anomalijom centralnog nervnog sistema (CNS). Veličina koštanog defekta varira, od nekoliko milimetara do više od same lobanje, a sadržaj može biti hipohogen ili može sadržati ehoe od moždanog tkiva u njoj<sup>2-5</sup>.

### Prikaz bolesnika

Bolesnica, stara 25 godina, primljena je u Ginekološko-akušersku kliniku u Kragujevcu nakon redovnog ultrazvuč-

nog pregleda u 13. nedelji gestacije, zbog sumnje na anomalije CNS ploda, kao i, tom prilikom, dijagnostikovane dvorođe materice sa jednim cerviksom (*uterus unicollis bicornis*). Dala je podatak da je to bila prva trudnoća, negirala je druge bolesti i alergije na lekove i hranu, a u porodičnoj anamnezi nije bilo oboljenja od značaja.

Ultrazvučni pregled obavljen je na aparatu Aloka Pro Sound 3 500, sektorskom multifrekventnom abdominalnom sondom od 3,5–5 MHz.

Ultrazvučni nalaz bio je „Gestacijski mešak lokalizovan u desnom rogu materice, sa vidljivim vitalnim fetusom, CRL (dužina teme-trtica) 75 mm, posteljica lokalizovana na zadnjem zidu uterusa. Na okcipitalnom predelu ploda uočeno je izdužena cistična formacija koja je po veličini prevazilazila očekivanu veličinu glavice ploda, ispunjena delom hipo-, delom hiperehogenim sadržajem, obavijena tankom, jedva vidljivom opnom. Kostii lica u transvezalnom i sagitalnom preseku bile su daleko ehogenije u odnosu na ovu formaciju. Imao se utisak da kalvarija ploda ne postoji. Kičmeni stub i ekstremiteti bili su bez vidljivih anomalija, urednog izgleda (slike 1–3). Debljina nuhealnog nabora iznosila je 2,2 mm. Prednji abdominalni zid ploda bio je intaktan, uredne ehogenosti, kao i predeo pripoja pupčanika za abdomen – bez vidljive patologije. U levom rogu materice uočen je zadebljan, hiperehogen endometrijum, a u septumu nisu viđene patološke promene. Ovarijumi obostrano bili su uobičajene ehogenosti”.



Sl. 1 – Ultrazvučna slika ploda (sagitalni presek): hiperehogeni odjeci kostiju lica, hipohogeno-cistična formacija u okcipitalnom predelu i abdominalna insercija pupčanika



Sl. 2 – Ultrazvučna slika ploda (longitudinalni presek): hiperehogeni odjeci kostiju lica, hipohogeno-cistična formacija u okcipitalnom predelu bez hiperehogenog odjeka kalvarije



**Sl. 3 – Ultrazvučna slika ploda (sagitalni presek): hiperehogeni odjeci kostiju lica, posteljica lokalizovana na zadnjem zidu uterusa**

Rezultati laboratorijskih analiza iznosili su: leukociti  $9,1 \times 10^9/L$ , eritrociti  $4,1 \times 10^9/L$ , hemoglobin 121 g/L, trombociti  $295 \times 10^9/L$ , hematokrit 0,375. Nalaz u urinu upućivao je na lakšu urinarnu infekciju (cistitis); biohemijske analize bile su u granicama normale, glikemija 4,6 mmol/L, C reaktivni protein (CRP) 1,9 mg/L; lako poremećene vrednosti protrombinskog vremena (PT) – 10,2 sec; *international normalized ratio* (INR) – 0,84; aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (APTT) – 20,7 sec; fibrinogen 4,39 g/L. Bolesnica je imala krvnu grupu AB RhD + (pozitivna).

Vrednost AFP u serumu majke bila je trostruko povišena u odnosu na normalnu vrednost u ovom gestacijskom dobu – 75,98 IU/mL.

Konzilijarno je odlučeno da se trudnoća prekine, zbog veoma opsežne encefalokele. Pošto je roditeljima problem obrazložen i medicinskim argumentima ukazano na eventualne posledice, ukoliko bi se odlučili na zadržavanje trudnoće, roditelji su podneli zahtev drugostepenoj komisiji za prekid trudnoće u Kliničko akušerskoj klinici u Kragujevcu.

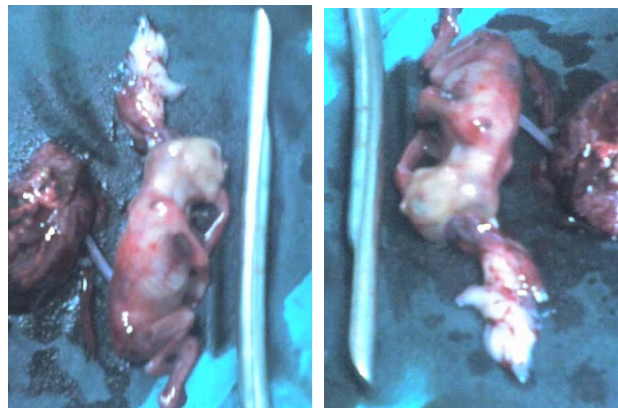
Nakon uvida u medicinsku dokumentaciju, drugostepena komisija je jednoglasno odobrila prekid trudnoće.

Intracervikalno plasiran je misoprostol u dve pojedinačne doze od po 400 µg, u razmaku od 24 h. Ordiniran je antibiotik cefuroksim u dozi od 1,5 g/12 h intravenski i anksiolitik diazepam, tablete od 5 mg *per os*. Nakon 24 h plasirano je intracervikalno još 200 µg misoprostola. Nakon 24 h bolesnica je pobacila plod muškog pola, sa jasno vidljivom okcipitalnom encefalokelom, koji je poslat na patohistološku analizu zajedno sa posteljicom (slika 4). Urađena je instrumentalna revizija desnog, a zatim i levog roga uterusa i nastavljeno sa prethodno pomenutom antibiotskom intravenskom terapijom uz intramuskularnu primenu uterotonika.

Kontrolnim ultrazvučnim pregledom nakon dva dana konstatovan je uterus u anteverziji/antefleksiji (AVF), oba roga uterusa bila su vidljiva, praznog kavuma, desni promera  $60 \times 58 \times 51$  mm, levi promera  $56 \times 51 \times 45$  mm (slika 5).

Makroskopski nalaz u izveštaju patologa glasio je: „Muški plod dužine 110 mm, sa znacima izražene maceracije. Na 10 mm od glabele, parijetookcipitalno, duž sagitalnog žleba u dužini od 15 mm, uočava se defekt iz kojeg zjapi ružičastobeličast, delom opnat, delom encefaloidan sadržaj.

Pupčanik je trakastog izgleda, dužine 130 mm, debljine 3 mm, sa bisagastim tkivom posteljice promera  $100 \times 50 \times 40$  mm, težine 120 g, koja je delimično pokrivena sivkastim, lako zamućenim ovojnicama, a na preseku ista je delom sunde-rasta, a u većem delu kašastog izgleda, prožeta krvlju“, a patohistološki nalaz: „*Foetus masculinus mL III ½ malformatus (cranioschisis-meningoencephalocele – strukture cerebeluma). Hyalinisatio partialis stromae placentae, gradus levioris. Infarcti anaemici placentae*“.



**Sl. 4 – Izled ploda i posteljice nakon pobačaja: okcipitalna encefalokela**



**Sl. 5 – Transvezalna ultrazvučna slika dvoroge materice nakon pobačaja i instrumentalne revizije**

## Diskusija

Po podacima iz literature, do sada je najranije ultrazvučno detektovana encefalokela u 13. nedelji gestacije, uz primenu trodimenzionalnog ultrazvuka.

Encefalokela se može ultrazvučno dijagnostikovati kao sferična vrećasta formacija koja nije prekrivena kostima, a tesno je pripojena uz glavu i ispunjena delom hipo-, a delom hiperehogenim sadržajem. Sigurna dijagnoza može se postaviti tek posle jasne vizuelizacije defekta na kostima, što nije uvek moguće, naročito u ranoj gestaciji. Lokalizacija defekta određuje se u odnosu na kičmeni stub, koštani odjek kostiju lica, središnji odjek glave kod veće gestacije. Veće encefalokele, sa većom količinom moždanog



tkiva lakše je uočiti, iako mogu nastati kroz male defekte na kostima glave, dok je male encefalokele veoma lako prevideti. Diferencijalno-dijagnostički u obzir dolaze cistični higrom vrata, hemangiom ove regije i teratom, mada cistični higrom vrata obično ima multiple pregrade, a ukoliko su ekscentrično postavljeni hemangiom ili teratom olakšavaju dijagnozu<sup>25,26</sup>.

U ovom prikazu, dijagnozu je olakšala tipična lokalizacija encefalokele, kao i njena veličina. Ispunjenost sadržajem same kele i nedovoljna vidljivost kostiju lobanje govorila je u prilog moguće akranije, mada je nešto izdužen oblik glaviće ka okcipitalnoj regiji više govorilo u prilog encefalokele. Jasno je viđen cervikalni deo fetusa i izmeren nuhealni nabor čime je isključen cistični higrom vrata.

Prognoza encefalokele zavisi od količine moždanog tkiva prisutnog u herniranoj vreći, hidrocefalusa i mikrocefalije koji su u najvećem broju slučajeva pridruženi<sup>23,24</sup>. Velika stopa smrtnosti i visoka učestalost obolevanja dece sa prenatalno dijagnostikovanom encefalokelom poznati su. Činjenica da je ova anomalija uočena veoma rano, u 13. nedelji gestacije, njena veličina i jasna prisutnost veće količine mo-

ždanog tkiva u njoj, uticali su na jednoglasnu odluku konziliijuma da se trudnoća prekine.

Razmatrana je i mogućnost primene dopunske dijagnostičke metode, NMR-a. Međutim, problem prilikom primene ove metode je neophodnost sediranja fetusa kako bi se isključila pokretljivost ploda. S obzirom na to da je u ovom slučaju anomalija dijagnostikovana kvalitetnim ultrazvučnim pregledom, nije postojala potreba za primenom NMR.

### Zaključak

Ultrazvučni pregled ostaje metoda izbora u dijagnostici fetalnih anomalija. Encefalokelu je moguće ultrazvučno relativno lako dijagnostikovati ukoliko prominira iznad granica lobanje, ukoliko je ispunjena sadržajem – moždanim tkivom i likvorom, nalazi se u predelu središnje linije – suture sagitalis, u starijoj gestaciji kada su kosti lobanje jasno hiperehogene i razaznaju se središnji odjeci unutar kranijuma. Određivanje vrednosti AFP u serumu trudnice može doprineti lakšoj ranoj dijagnostici, ali samo ukoliko se radi o defektu – encefalokeli koja nije prekrivena kožom.

### L I T E R A T U R A

1. Kumagai K. Congenital anomalies of the central nervous system-from the pediatric standpoint. No To Hattatsu 1991; 23(2): 177–82. (Japanese)
2. Boyd PA, Wellesley DG, De Walle HE. Evaluation of the prenatal diagnosis of neural tube defects by fetal ultrasonographic examination in different centres across Europe. J Med Screen 2000; 7(4): 169–74.
3. Bell WO, Nelson LH, Block SM. Prenatal diagnosis and pediatric neurosurgery. Pediatr Neurosurg 1996; 24(3): 134–7.
4. Budorick NE, Pretorius DH, McGaban JP. Cephalocele detection in utero: sonographic and clinical features. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 5(2): 77–85.
5. van Zalen-Sprock RM, van Vugt JM, van Geijn HP. First-trimester sonographic detection of neurodevelopmental abnormalities in some single-gene disorders. Prenat Diagn 1996; 16 (3): 199–202.
6. Duančić V. Fundamentals of Human Embryology. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1980. (Serbian)
7. Leong AS, Shaw CM. The pathology of occipital encephalocele and a dissension of the pathogenesis. Pathology 1979; 11: 223.
8. Nishimura H, Okamoto N. Sequential atlas of human congenital malformations of embryos, fetuses and newborns. Tokyo: Igaku Soin LTD; 1976.
9. Matson DD. Neurosurgery of infancy and childhood. Springfield: Charles C Thomas; 1969; p. 624–31.
10. Arshad AR, SelvaPragasam T. Frontoethmoidal encephalocele: treatment and outcome. J Craniofac Surg 2008; 19(1): 175–83.
11. Wininger SJ, Donnemfeld AE. Syndromes identified in fetuses with prenatally diagnosed cephaloceles. Prenat Diagn 1994; 14(9): 839–43.
12. Stoll C, Alembik Y, Dott B. Associated malformations in cases with neural tube defects. Genet Couns 2007; 18(2): 209–15.
13. Levine D, Barnes PD. Cortical maturation in normal and abnormal fetuses as assessed with prenatal MR imaging. Radiology 1999; 210(3): 751–8.
14. Oi S, Matsumoto S, Katayama KI. New clinical phase in intrauterine diagnosis and therapeutic modalities of CNS anomalies. No Shinkei Geka 1989; 17(11): 1029–35. (Saudi Arabian)
15. Köbrmann M, Schellinger PD, Wetter A, Habnel S. Nasal meningoencephalocele, an unusual cause for recurrent meningitis. Case report and review of the literature. J Neurol 2007; 254(2): 259–60.
16. Maeri JN, Weiss RR. Prenatal serum AFP screening for neural tube defects. Obstet Gynecol 1982; 59: 633.
17. Dähnert W. Radiology Review Manual. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
18. Chen CP, Chern SR, Wang W. Rapid determination of zygosity and common aneuploidies from amniotic fluid cells using quantitative fluorescent polymerase chain reaction following genetic amniocentesis in multiple pregnancies. Hum Reprod 2000; 15(4): 929–34.
19. Smith DW. Recognizable patterns of human malformation: Genetic, embryologic and clinical aspects. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1982. p. 617.
20. McLaurin RL. Cranium bifidum and cranial cephalus. In: Vinken GW, Bruyn PW, editors. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press 1977; 30: 209–18.
21. International Clearing House for Birth Defects Monitoring Systems: Annual Report ISSN 0743–5703, 1983.
22. Waller DK, Pujazon MA, Canfield MA, Scheuerle AE, Byrne JL. Frequency of prenatal diagnosis of birth defects in Houston, Galveston and the Lower Rio Grande Valley, Texas 1995. Fetal Diagn Ther 2000; 15(6): 348–54.
23. Bannister CM, Russell SA, Rimmer S. Can prognostic indicators be identified in a fetus with an encephalocele?. Eur J Pediatr Surg 2000; 10 Suppl 1: 20–3.
24. Gubbels SP, Selden NR, Delashaw JB Jr, McMenomey SO. Spontaneous middle fossa encephalocele and cerebrospinal fluid leakage: diagnosis and management. Otol Neurotol 2007; 28(8): 1131–9.
25. Goldstein RB, LaPidus AS, Filly RA. Fetal cephaloceles: diagnosis with US. Radiology 1991; 180(3): 803–8.
26. Chervenak FA, Isaacson G, Lorber J. Anomalies of the Fetal Head, Neck and Spine - Ultrasound Diagnosis and Management. Philadelphia: W.B. Saunders; 1988.

Rad primljen 21. I 2009.  
Prihvaćen 5. V 2009.



## Doprinos dr Vladana Đorđevića razvoju srpskog vojnog saniteta – Povodom 165 godina od rođenja dr Vladana Đorđevića

Contribution of dr Vladan Đorđević to the Serbian Military Medical Service development – On the 165<sup>th</sup> Anniversary of dr Vladan Đorđević birth

Miodrag Jevtić

Vojnomedicinska akademija, Uprava, Beograd, Srbija

### Uvod

Dr Vladan Đorđević (slika 1), prvi učeni srpski hirurg, načelnik saniteta srpske vojske, osnivač Srpskog lekarskog društva i Društva Crvenog krsta Srbije, predsednik Srpske vlade, plodan pisac i kontroverzni političar, rođen je 3. decembra 1844. godine, slučajno ili ne, iste one godine kada je knjaz Aleksandar Karađorđević potpisao Ukaz o formiranju Centralne vojne bolnice, čiju tradiciju mi danas nastavljamo. Vojnomedicinska akademija (VMA) veliki je svedok istorije i priča o njoj je duga i sadržajna. Za nas koji



Sl. 1 – Dr Vladan Đorđević (1844–1930)

danas stvaramo ovu kuću zdravlja i nauke, dela naših prethodnika, vojnih lekara i tehničara predstavljaju svetionik koji nas inspiriše, ali i opominje da i u ovim vremenima, možda više no ikad moramo čuvati ugled i profesionalni nivo koji su nam ostavili u amanet. U istoriji Srpske medicine velikim slovima ostaće zabeleženo ime dr Vladana Đorđevića, prvog učenog hirurga, načelnika saniteta srpske vojske, osnivača Srpskog lekarskog društva i Društva Crvenog krsta Srbije. Poštujemo tradiciju, a gradimo budućnost, deviza je kojom se rukovode svi zaposleni u VMA. Upravo zato, povodom 165 godina tradicije VMA, 2. marta ove godine u krugu VMA otkrivena je bista dr Vladana Đorđevića (slika 2), a znameniti srpski hirurzi dobili su medalje dr Vladan Đorđević.

### Istorijske okolnosti razvoja srpskog vojnog saniteta

Iako su prvu vojnu bolnicu u Beogradu osnovali Rimljani u 1. veku, u državi Srbiji kao prva bolnica spominje se bolnica u manastiru Studenica koju je 1207. godine osnovao Sveti Sava, rukovodeći se iskustvom iz Jerusalima i Hilandara. To je bila reprezentativna bolnička ustanova. Srbi su u to doba posedovali i medicinske knjige koje su bile poznate pod imenom „lekaruše” i koje su, najčešće, bile prevodi medicinske literature sa latinskog jezika. Dakle, medicina je u srednjovekovnoj Srbiji bila veoma progresivna i zasnivala se na naučnim izvorima. O tome da li je bilo školovanih lekara Srba nema bližih podataka, ali spisi Hilendarskog kodeksa ubedljivo govore da je moralo biti i takvih koji su dobro poznavali savremenu evropsku medicinu. Sa nestankom stare srpske države i njenih institucija, uključujući i bolnice, nastaje period četvorovekovne borbe protiv otomanske invazije. Borba se vodila uskočki i hajdučki, a ranjene ratnike, kao i čitav srpski narod lečili su narodni vidari, koji su se oslanjali na empiriju, tradiciju i načela narodne medicine. Po završetku Prvog i Drugog srpskog ustanka, u doba vazalne Kneže-



Sl. 2 – Bista dr Vladana Đorđevića otkrivena 2. marta 2009. god. u krugu Vojnomedicinske akademije, povodom njene 165. godišnjice

vine Srbije, lekari su se u većem broju školovali i ostajali u Srbiji. Međutim, hirurgija i dalje ostaje u rukama narodnih vidara. Sretenjski ustav iz 1835. godine predvideo je šest ministara u izvršnom odeljenju Državnog saveta, a jedan od njih bio je i šef vojnih poslova, u čijem je opširnom uputstvu za službu stajalo, između ostalog, sledeće: „On ima da se brine za sve što se tiče zdravlja vojske, a tako isto i za bolnice”. Dakle, već na prvom koraku novoutemeljena država osniva vojni sanitet i reguliše njegove zadatke, a to su očuvanje zdravlja vojnika i lečenje bolesnika. Godine 1836. regrutovano je prvih 2 000 vojnika koji su činili regularnu stajaću vojsku koja je bila podeljena na četiri oblasne komande. U Beogradu je tada otvorena prva vojna bolnica. Tri godine kasnije Srbiji je nametnut drugi ustav, u čijem je 19. paragrafu regulisano i pitanje vojnog saniteta i to na sledeći način: „Popečitelj unutrenih djela ima da se brine za sve što se tiče vojske i da upravlja sanitetskim poslovima države“. Godine 1839. postavljen je za načelnika saniteta srpske vojske dr Emerih Lindenmajer, čovek širokih vidika, širokih interesovanja, sa duhom kosmopolite. Stručnjak kakav je bio Lindenmajer ušao je u Srbiju na velika vrata, prihvaćen i usvojen kao najrođeniji. Dr Lindenmajer je tu dužnost obavljao do 1859. godine. Dr Karlo Beloni nasledio je dr Lindenmajera na mestu načelnika saniteta. Taj položaj zauzimao je sve do 1877. godine

#### **Doprinos dr Đorđevića razvoju srpske medicine i njegove zasluge za razvoj vojnog saniteta**

U ovom istorijskom miljeu zasijala je profesionalna i humanistička zvezda dr Vladana Đorđevića koja je ostavila večni sjaj u srpskom vojnom sanitetu.

Kao sin sanitetskog službenika, Vladan Đorđević bio je predodređen za vojnu službu. Kako se na medicinskim studijama opredelio za hirurgiju kao životni poziv, smatrao je da je potrebno da upozna „hiruški zanat“ do savršenstva. Iskreno se divio veštini i znanju svoga učitelja Bilrota. Kada je izbio francusko-pruski rat 1870. godine, tražio je odobrenje srpske vlade da se prijavi u prusku vojsku kao lekar hirurg i u tom svojstvu proveo je nekoliko meseci u ratnim bolnicama. Ovde se uverio da je Pirogovljeva konstatacija: „Rat je najbolja i najtragičnija škola za hirurga“, tačna. Boravak u Nemačkoj maksimalno je iskoristio da bi upoznao nemačku ratnu doktrinu i upotpunio svoja saznanja iz organizacije sanitetske službe u ratnim uslovima. Po dolasku u Srbiju podneo je dva elaborata o uređenju sanitetske službe. Uz dozvolu pruskih vlasti preveo je i priručnik o organizaciji vojnog saniteta pruske armije. Elaborat, koji je dao ministru unutrašnjih dela, prosleden je velikoj lekarskoj komisiji kojom je predsedavao intendant Ministarstva. Komisija ni posle nekoliko meseci nije usvojila predloge dr Đorđevića o organiza-

ciji vojnog saniteta. Treba napomenuti da je 1862. osnovano Vojno ministarstvo, da je sanitet potpao pod administrativno odeljenje i time izgubio samostalnost u delovanju i odlučivanju. Kada je 19. februara 1864. godine došlo do reorganizacije Vojnog ministarstva, sanitet je pripojen ekonomskom odeljenju tog ministarstva. Bila je to značajna degradacija sanitetske struke, koja je svoj dalji sunovrat doživela dolaskom pukovnika francuske vojske I. Mondena na čelo Vojnog ministarstva. Ovaj nadobudni oficir je vojni sanitet, u tradiciji doktrine francuske vojske, smatrao bolničkom strukom. Nije ni čudo da su Francuzi bili katastrofalno poraženi u ratu sa Pruskom koja je imala svrsishodnu organizaciju ratnog saniteta. Zbog neregularnih pravila lekari su komandno bili potčinjeni podoficirima iz Vojnog ministarstva. Situacija je bila dovedena do apsurda. U takvoj situaciji dr Vladan Đorđević dao je sebi zadatak „da sanitetsku službu dovede u red“. Iz operacione sale to je bilo teško realizovati. Vojna birokratija bila je slepa i gluva za korisne ideje i revolucionarne promene. Ostareli načelnik saniteta dr Karlo Beloni, bio je nemoćan i nesposoban za radikalnije promene organizacije vojnog saniteta. Sa početne pozicije na koju je postavljen 7. decembra 1871. godine u svojstvu vojnog lekara druge klase, dr Vladan Đorđević morao se dokazivati medicinskim i hirurškim znanjem koje je vrlo brzo bilo zapaženo. Postavljen je i za nastavnika u bolničkoj četi. Napisao je i štampao priručnik „Bolnička služba“ u kome je izneo principe nege bolesnika, hirurške obrade rana i preloma kostiju, metode imobilizacije, sa posebnim osvrtom na osnove higijene. Njegov rad nije mogao proći nezapažen, pa je uskoro postao i profesor Higijene na Vojnoj akademiji. Kao izuzetnom piscu i sjajnom govorniku, dr Vladanu nije bilo teško da napiše udžbenik „Načela vojne higijene“. Predavanja je držao veoma zanimljivo, a mlade kadete vodio je u bolničku prosekturu gde ih je učio anatomiji ljudskog tela. Takvim pristupom izlazio je iz klišea standardnih predavača i stekao veliki autoritet kod mladih oficira. Dr Vladan Đorđević imao je srećnih okolnosti u sanitetskoj karijeri. Godine 1873, mladi knez Milan Obrenović III ponudio mu je da bude njegov lični lekar. Bila je to ponuda koju je bilo teško ne prihvatiti. Laskavo mesto kneževog ličnog lekara zadovoljavalo je sujetu mladog hirurga. Oštrouman i dalekovidan, Vladan Đorđević je znao da će mnogo lakše realizovati svoje reformatorske ideje ako iza njega stoji šef države. Stupio je u kneževu službu i ostao na različitim položajima do 1901. godine. Tridesetogodišnji lekar i devetnaestogodišnji vladar sklopili su vrlo blisko prijateljstvo. Mladi knez je bio dobroga zdravlja, tako da dvorski lekar nije imao mnogo posla. Dr Vladan je nastojao da proširi naučne vidike mladog kneza, pa ga je podučavao biologiji, anatomiji, fiziologiji i drugim prirodnim naukama. Svakako, ubedljivo ga je upoznao sa potrebama reforme saniteta i interesu države i vladara za zdravlje naroda. Ponavljao je poznatu izreku: „Samo je zdrav narod, sretan narod“. Sistematičan i pedantan, dr Vladan uporno je radio na realizaciji planova modernizacije srpske vojske, posebno apostrofirajući važnost sanitetske službe u ratu. Znao je da su kadrovi i oprema bitan preduslov funkcionisanja sistema ratne organizacije saniteta. Učinio je mnogo za školovanje kadrova „domaćih ljudi“, ali nije odbijao ni lekare koji su dola-

zili iz drugih država, posebno Srbe iz Austrougarske. Za nepunih deset godina broj lekara u Srbiji se udesetostručio. Školovanje vojnih bolničara bilo je sistematsko. Bolnice su građene po savremenim standardima, pravilno locirane po celoj Srbiji. Posebnu pažnju dr Vladan je poklanjao zdravstvenom prosvetivanju naroda i vojnika. „Sapun i voda“ najbolji su lekovi protiv mnogih bolesti, bila je parola koju je često ponavljao na svojim nastupima. Posebnu pažnju poklanjao je fizičkoj spremnosti oficira i vojnika, pravilno je postavio tezu da je fizička snaga i kondicija važan faktor prevencije i imuniteta. Treba napomenuti da je dr Đorđević izbegavao improvizacije i smatrao je veoma važnim da se svi planovi zasnivaju na realnim osnovama. Kao načelnik vojnog saniteta trudio se da upozna savremenu sanitetsku taktiku i vojne doktrine evropskih armija. Zbog svojih ispravnih stavova često je dolazio u konflikte i sa samim knezom Milanom. Vođen lekarskim humanizmom, smatrao je da su vojnici najdragocenije bogatstvo naroda i da se njihovi životi moraju čuvati, a ranjenici lečiti i spašavati. Duboko u sebi nosio je bunt protiv tradicionalne srpske „hrabrosti“ koja je negirala strategiju i taktiku ratovanja. Trebalo je imati mnogo strpljenja i mudrosti, mnogo znanja i taktike da bi se došlo do svesti tvrdoglavih pešadijskih oficira čija je deviza ratovanja bila: „Ili pukovnik ili pokojnik“. Sa ogorčenjem, dr Vladan je napisao: „U srpskoj vojsci, ponekad je važniji život jednog konja, nego vojnika“. Dr Vladan Đorđević imao je najvažniju ulogu u formiranju Društva Crvenog krsta Srbije, a njegove ideje da Društvo Crvenog krsta postane logistička i stručna potpora saniteta u ratu i miru potpuno je ostvarena.

#### **Uticao dr Vladana Đorđevića na unapređenje položaja sanitetskih oficira u srpskoj vojsci**

Položaj sanitetskih oficira u srpskoj vojsci do pojave dr Vladana Đorđevića i njegove istorijske misije bio je ponižavajući. Vekovima su u Srbiji dužnosti „lekara“ obavljali razni travari, ranari, u najboljem slučaju „hirurzi-barbiri“. Lekari nisu smatrani vojnim osobljem i kada su bili u službi saniteta. Mesto im je bilo u „špitalima“ - bolnicama, koje su malo ličile na to. Lekari vojnog saniteta dugo nisu imali ni uniforme, a kada su ih dobili bile su nekvalitetne i razlikovale su se od uniformi redovnih oficira. Sanitetska služba bila je potčinjena Ministarstvu unutrašnjih dela, a potom Ministarstvu vojnom. Lekari su uvek bili subordinirani, u civilu sreskim načelnicima - policajcima, a u vojsci pešadijskim oficirima. Kada su kasnije i dobili činove, lekarski su rangirani niže od pešadijskih oficira. Tako, događalo se da neki pešadijski narednik „komanduje bolnicom“ u kojoj rade lekari - kapetani. Ovakvu situaciju zatekao je Vladan Đorđević, kada je započeo svoj sanitetski život u Srpskoj vojsci. Smatrao je da su za to krivi i načelnici saniteta, civilnog i vojnog. Zatečeno stanje podvrgao je žestokoj kritici, upoređujući ga sa drugim armijama. Zamerio se i Bogu i svecima, ali nije posustajao. Dokazivao je i knezu i Vrhovnoj komandi neodrživost te situacije. Žestokom polemikom u kome se nisu štedele i oštre reči dr Vladan je uspeo, za 7 godina koliko je rukovodio vojnim i civilnim sanitetom, da učini više nego

svi ostali za 50 godina. U nastavku teksta su samo ona važnija dostignuća kojima se položaj lekarske profesije kako u civilnom, tako i u vojnom sanitetu vidno popravio zahvaljujući dr Vladanu Đorđeviću:

1. sanitetska služba strateški je popunjena kadrovima i opremom,

2. sanitetska taktika postala je sastavni deo operativne taktike vrhovne komande,

3. načelnik saniteta postao je član vrhovne komande, a načelnici saniteta nižih jedinica, takođe, članovi štabova tih jedinica,

4. uniforma sanitetskih oficira i podoficira kao i obeležavanje činova u sanitetu ujednačeni su sa onima u pešadiji,

5. pristupanjem u vojnu službu lekari su automatski dobijali čin kapetana,

6. omogućeno je napredovanje u činu lekarima kao i ostalim oficirima,

7. uveden je čin pukovnika i za lekare,

8. plate lekara, kao državnih službenika, bile su na nivou ministarskih.

Prvi čin sanitetskog pukovnika dodeljen je Vladanu Đorđeviću posle II srpsko-turskog rata. Kao načelnik saniteta dr Vladan Đorđević vodio je uzornu kadrovsku politiku. Najbolje dake liceja, bez razlike u socijalnom poreklu slao je na studije u inostranstvo kao državne stipendiste i usmeravao njihove specijalizacije. Imao je jasnu razvojnu viziju zdravstvene službe koju je pretočio u dva zakonska akta.

#### **Briga za naslednike na položaju načelnika sanitetske službe**

Dr Vladan Đorđević osećao je potrebu da se pobrine za ljude koji će ga naslediti na mestu načelnika vojnog i civilnog saniteta. Smatrao je da civilno zdravstvo treba da vodi

stručnjak iz područja higijene i za to je pripremio dr Milana Jovanovića Batuta. Poslao ga je na usavršavanje kod Pastera u Pariz i kod Koha u Berlin. Za svog naslednika u vojnom sanitetu postavio je dr Mihajla Miku Markovića, hirurga koji po svom delu i po svojim karakternim osobinama spada u najveća imena srpske medicine druge polovine XIX veka. Kada se govori o ulozi dr Vladana Đorđevića u srpskom sanitetu, onda je, svakako, nezaobilazna njegova istorijska publicistička delatnost. Evo, samo nekih od njegovih publikacija: Načela vojne higijene, Vojno lekarska statistika, Sanitetska služba u vojnim bolnicama, Bilrotova opšta hiruška patologija i terapija, Sanitetska služba na bojištu, Uputstvo za službu srpskog vojnog saniteta na bojištu, Landsbergerova ratna hirurška tehnika, Sanitetski zbornik. A njegovo kapitalno delo svakako je trotomna Istorija srpskog vojnog saniteta koja predstavlja kolosalno istorijsko štivo. Ona sadrži dragocenu istorijsku građu o događajima, organizaciji Srpske vojske i sanitetske službe. Dr Đorđević je seriozno prišao pisanju ovih knjiga. Javnost je ovo delo primila sa značajnom pažnjom, a priznanja za njegovu vrednost stizala su iz krugova istoričara, književnika i političara.

#### **Umesto zaključka**

O dr Vladanu Đorđeviću moglo bi se govoriti mnogo. Ličnost ovakvih istorijskih dimenzija zaslužuje ne samo naučni skup, biste za nezaborav u krugovima dve najveće kliničko-bolničke institucije u Republici Srbiji, već i počasno mesto u istoriji srpskog vojnog saniteta!

**Referat izložen na Naučnom skupu Matice srpske u Novom Sadu 3.decembra 2009. godine, na 165. godišnjicu rođenja dr Vladana Đorđevića.**



## Sto godina dermatovenerologije u Vojsci Srbije

### A hundred years of dermatovenerology in the Serbian Army

Miroslav Ž. Dinić, Lidija Kandolf Sekulović, Radoš D. Zečević

Vojnomedicinska akademija, Klinika za kožne i polne bolesti, Beograd, Srbija

U Amfiteatru Vojnomedicinske akademije (VMA) 27. novembra 2009. godine svečano je obeleženo 100 godina dermatovenerologije u Vojsci Srbije. Proslavu je upriličila Klinika za kožne i polne bolesti, a kao gosti bili su prisutni predstavnici Uprave za zdravstvo Vojske Srbije i Uprave VMA, nekadašnji načelnici Klinike, penzionisani specijalisti, medicinski tehničari i bolničari, nekadašnji specijalizanti, dermatovenerolozi iz drugih medicinskih ustanova, kolege iz drugih klinika i instituta VMA, kao i saradnici iz farmaceutskih kuća. To je bila prilika da se pored osvrta na aktuelni trenutak i ideje za budućnost podsetimo i na istorijat dermatovenerologije u okviru vojnog saniteta.

#### Vojni sanitet u Srbiji u 19. veku

Turci su priznali Srbima pravo na unutrašnju samoupravu proglašavanjem Hatišerifa 1830. godine kojim je dozvoljeno da „Srbi mogu zasnivati bolnice“. Prvi srpski ustav – Sretenjski ustav, donesen je 1835. godine, kada Knjaz Miloš završava osnivanje prvih vojnih jedinica. U Sretenjskom ustavu stajao je paragraf: „Starati se o sredstvima kojima bi se zdravlje vojnika održalo i o bolnicama i o drugim za vojsku poleznima zavedenijama“. Prvi vojni lekari bivaju raspoređeni iste godine, a 1836. godine ustanovljene su i prve vojne bolnice u Kragujevcu i Požarevcu. Kada se u beogradskoj Savamali osniva „Špitalj soldački“ koji je ubrzo preseljen u deo zgrade kasarne na Paliluli (preko puta današnje Botaničke bašte). Palilulska Vojna bolnica imala je u prizemlju „dve sobe za šugave“, a na spratu „sobu za vnutrene bolesnike“ i sobu za rekonvalescente. Ovo je prvi podatak da su vojnici-bolesnici sa oboljenjima kože bili izdvojeni od ostalih, te zbirno tretirani kao „šugavi“.

Odlukom Knjaza Aleksandra Karađorđevića od 2. marta 1844. godine planirano je osnivanje „Vojnog špitalja centralne vojske“. Odluka o ovom osnivanju predstavlja početak novog doba za srpski vojni sanitet, pa se ovaj datum danas slavi kao Dan Vojnomedicinske akademije. Bolnica na današnjem Cvetnom trgu u Beogradu završena je 1848. go-

dine i u nju je preseljena Palilulska vojna bolnica. Bolnica postepeno prerasta u Dunavsku stalnu vojnu bolnicu sa 150 bolesničkih postelja i dva odeljenja: unutrašnje i spoljašnje. Prvi upravnik te vojnosanitetske ustanove bio je sanitetski potpukovnik dr Josif Holec. Najstariji dokument koji poseduje Sanitetski arhiv Vojske Srbije, datiran na Đurđevdan 1869. godine i predstavlja „Dnevni raport vojne bolnice“ (slika 1). Iz ovog dokumenta jasno se vidi koliko je bilo bolesnika, kog roda vojske, kog čina, koliko ih je u unutrašnjem, a koliko u spoljašnjem odeljenju i od čega boluju. Bolesnici sa oboljenjima kože bili su smešteni u spoljašnje odeljenje, a u dokumentu je ostalo zabeleženo, između ostalog, i koliko je bilo obolelih od „venerija, crvenog vetra, rana mehaničkih, rana prostih, čireva, uboja, lišaja i šuge“.

#### Formiranje organizovane dermatovenerološke službe u srpskoj vojsci

S obzirom na to da su kapaciteti Dunavske vojne bolnice vremenom postali nedovoljni za prijem vojnika kako Dunavske divizije, tako i vojnika iz drugih garnizona u Srbiji, na predlog načelnika vojnog saniteta, sanitetskog pukovnika dr Mihajla Markovića, doneta je odluka o izgradnji nove i veće bolnice na zapadnom Vračaru. Na tom mestu, 1. novembra 1909. godine, počinje sa radom Opšta vojna bolnica koja je imala 400 bolesničkih postelja i više odeljenja: unutrašnje, gde su lečeni i duševni bolesnici kao i bolesnici od zaraznih bolesti, zatim hirurško, očno i kožno-venerično odeljenje. Bolnica je imala i rendgenološki laboratorij i zubnu stanicu. Dakle, do 1909. godine Kožno-venerično odeljenje nije postojalo kao samostalno, već su ove bolesti lečene u Dunavskoj vojnoj bolnici na Spoljašnjem odeljenju od strane specijaliste za kožno-venerične bolesti, sanitetskog kapetana I klase dr Milutina Pop Jovanovića (slika 2) koji je posle bio i prvi načelnik Kožno-veneričnog odeljenja Opšte vojne bolnice. Njega, zbog bolesti, 1911. godine na dužnosti smenjuje kapetan II klase dr Toma Leko. U toku balkanskog i prvog svetskog rata Odeljenje je vodio rezervni potpukovnik dr

a)

ДНЕВНИ РАПОРТЪ ВОЈНЕ БОЛНИЦЕ БЕОГРАД

За 6. Маја 1869. године

КОГО РАДА ВОЈСКЕ		КОГО ЧИНА	
У БОЛНИЦИ	ИЗМИРЛО ИЗ БОЛНИЦЕ	У БОЛНИЦИ	ИЗМИРЛО ИЗ БОЛНИЦЕ
Запалена	Свега	Запалена	Свега
Грозница	Свега	Грозница	Свега
Проливи	Свега	Проливи	Свега
Дална (спленомегалија)	Свега	Дална (спленомегалија)	Свега
Врућина	Свега	Врућина	Свега
Протиси (пробаци)	Свега	Протиси (пробаци)	Свега
Запалене беле цигерике (глућа)	Свега	Запалене беле цигерике (глућа)	Свега
Запалене беле цигерике тифозно	Свега	Запалене беле цигерике тифозно	Свега
Грудица	Свега	Грудица	Свега
Широфуле	Свега	Широфуле	Свега
Воденос желива у прсима	Свега	Воденос желива у прсима	Свега
Руматизма	Свега	Руматизма	Свега
Запалене слонице шрева	Свега	Запалене слонице шрева	Свега
Хроничног запалена јабуч.	Свега	Хроничног запалена јабуч.	Свега
Пољачина (скорбут)	Свега	Пољачина (скорбут)	Свега
Свега	Свега	Свега	Свега

У ВУТРАШЊЕМ ОДЕЉЕЊУ

У СПОЉАШЊЕМ ОДЕЉЕЊУ

Примедба.

b)

ДНЕВНИ РАПОРТ ВОЈНЕ БОЛНИЦЕ БЕОГРАД

За 6. мај 1869. године

КОЛИКО БОЛЕСНИКА		ЗАСТАЛО У БОЛНИЦИ	
У БОЛНИЦИ	ИЗМИРЛО ИЗ БОЛНИЦЕ	КОГО РАДА ВОЈСКЕ	КОГО ЧИНА
Запалена	Свега	Запалена	Свега
Грозница	Свега	Грозница	Свега
Проливи	Свега	Проливи	Свега
Дална (спленомегалија)	Свега	Дална (спленомегалија)	Свега
Врућина	Свега	Врућина	Свега
Протиси (пробаци)	Свега	Протиси (пробаци)	Свега
Запалене беле цигерике (глућа)	Свега	Запалене беле цигерике (глућа)	Свега
Запалене беле цигерике тифозно	Свега	Запалене беле цигерике тифозно	Свега
Грудица	Свега	Грудица	Свега
Широфуле	Свега	Широфуле	Свега
Воденос желива у прсима	Свега	Воденос желива у прсима	Свега
Руматизма	Свега	Руматизма	Свега
Запалене слонице шрева	Свега	Запалене слонице шрева	Свега
Хроничног запалена јабуч.	Свега	Хроничног запалена јабуч.	Свега
Пољачина (скорбут)	Свега	Пољачина (скорбут)	Свега
Свега	Свега	Свега	Свега

У УНУТРАШЊЕМ ОДЕЉЕЊУ

У СПОЉАШЊЕМ ОДЕЉЕЊУ

Примедба.

Sl. 1 – Dnevni raport vojne bolnice iz 1869. godine a) originalni dokument; b) prevod originalnog dokumenta

ОЦЕНА

За 1901. год.

Име и презиме	др. Милутина Поп Јовановић
Чин и ред званија или званија	капетан
Звање у коме је сада	доцент
Породичне особине	ујак, мајка, брат, сестра, деца
Физичка способност за службу у миру и рату	ујак, мајка, брат, сестра, деца
Како врши службу	ујак, мајка, брат, сестра, деца
Како је младина и поманима у служби и ван ње	ујак, мајка, брат, сестра, деца
Како је напред	ујак, мајка, брат, сестра, деца
Како је обавио службе и способности	ујак, мајка, брат, сестра, деца
Како је стварно створио и способност	ујак, мајка, брат, сестра, деца
Марљивост и радност на познатим и војним знањима	ујак, мајка, брат, сестра, деца
Је ли вољаност и овој војни	ујак, мајка, брат, сестра, деца
Је ли довољно и овој војни	ујак, мајка, брат, сестра, деца
Заслужује ли награду или звање	ујак, мајка, брат, сестра, деца
Заслужује ли пензију или пензију	ујак, мајка, брат, сестра, деца
Мислима и врлинама омишљенима	ујак, мајка, брат, сестра, деца

Оценено од: [Signature]

Sl. 2 – Službeni karton kapetan I klase dr Milutina Pop Jovanovića, prvog lekara specijaliste za kožno-venerične bolesti u Srpskoj vojsci

Milan Radovanović koji je, ujedno, bio i upravnik bolnice. Neposredno po završetku prvog svetskog rata Odeljenjem je rukovodio major dr Božidar Janković, a 1921. godine za načelnika je postavljen major dr Milivoje Pantić koji se na toj dužnosti zadržao sve do početka Drugog svetskog rata, postavši brigadni general. U početku Odeljenje je imalo 40 bolesničkih postelja, a od 1929. godine 96. Na lečenje su primana isključivo vojna lica. Tokom Drugog svetskog rata Odeljenje kao takvo nije radilo, a u njemu su, uglavnom, bili hospitalizovani povratnici iz zarobljeničkih logora u Nemačkoj.

Neposredno posle oslobođenja Beograda 1944. godine ponovo je otvoreno Kožno-venerično odeljenje Glavne vojne bolnice Jugoslovenske armije na čelu sa pukovnikom dr Jezdimirom Jovanovićem. Početkom 1946. godine za načelnika Odeljenja postavljen je major dr Miladin Gilić. Glavna vojna bolnica 1949. godine menja naziv u Vojnomedicinsku akademiju (VMA), a 1960. godine Odeljenje prerasta u Kliniku za kožne i polne bolesti VMA, gde je dr Miladin Gilić, kao načelnik i vanredni profesor, ostao do penzionisanja 1963. godine. U to vreme Klinika je imala 60 bolesničkih postelja. Sa skromnim inventarom, oformljena je 1955. godine i alergološka ambulanta koju je vodio pukovnik dr Branislav Hrnjiček. Od 1960. godine postoji i patohistološka laboratorija koju je vodio pukovnik dr Slavko Arnerić. Od 1963. godine načelnik Klinike bio je pukovnik dr Radovan Krunic, koji je 1967. godine izabran za docenta VMA. Istovremeno, za docenta izabran je i pukovnik dr Slavko Arnerić, u to vreme zamenik načelnika Klinike. On je 1970. godine postavljen za načelnika Klinike i na toj dužnosti se, u zvanju vanrednog profesora,

nalazio sve do 1984. godine, kada načelnik Klinike postaje pukovnik, vanredni profesor dr Dragomir Janković.

Klinika je, po formiranju VMA, raspolagala Odeljenjem za kožne bolesti, Odeljenjem za polne bolesti, Polikliničkom ambulantom, Ambulantom za fizikalnu terapiju i

Vesna Tatomirović), sedam medicinskih tehničara, dva bolničara i jedan administrativni radnik. U Kabinetu za kožne i polne bolesti VMA rade dva lekara specijalista (puk. dr Milan V. Mišović i dr Dušica Matović) i četiri medicinska tehničara (slika 3).



Sl. 3 – Kolektiv Klinike za kožne i polne bolesti VMA danas

Biohemijskom laboratorijom. Od 1972. godine u sastavu Klinike nalazi se i Imunološka laboratorija, odnosno Laboratorija za imunopatologiju u kojoj se rade direktni i indirektni imunofluorescentni pregledi kože i seruma. Laboratoriju je oformio pukovnik, profesor dr Zvonimir Stefanović. Postojala je i Ambulanta za korektivnu dermatologiju u okviru koje se obavljala fototerapija, elektrohirurgija kože i krioterapija. Profesora Dragomira Jankovića na mestu načelnika menja prof. dr Zvonimir Stefanović 1992. godine, a od 1994. godine načelnik Klinike postaje pukovnik profesor dr Đorđije Karadaglić. Tokom 2000. godine štampan je najobimniji udžbenik iz dermatovenerologije na srpskom jeziku čiji je urednik bio profesor dr Đorđije Karadaglić, pod nazivom Dermatologija, u dva toma, u čijem su nastajanju učestvovali lekari i nastavnici Klinike, kao i saradnici iz brojnih civilnih zdravstvenih ustanova. Od 2002. godine na mestu načelnika Klinike nalazi se pukovnik profesor dr Radoš D. Zečević.

#### **Klinika za kožne i polne bolesti Vojnomedicinske akademije danas**

Danas, Klinika raspolaže sa dva odeljenja (ukupno 36 bolesničkih postelja) i Laboratorijom za imunodermatologiju. Kliniku, naravno, čine i ljudi. Danas su to sedam lekara specijalista (dva nastavnika: puk. prof. dr Radoš D. Zečević i doc. dr Lidija Kandolf Sekulović; dva doktoranta: dr Željko P. Mijušković i major dr Miroslav Ž. Dinić; dva primarijusa: puk. prim. dr Tomislav Mladenović i prim. dr Zorica Perić Hajzler; kao i dr Kristina Kostić), tri viša medicinska tehničara (od kojih je glavni medicinski tehničar

Klinika je lider u lečenju psorijaze, autoimunskih buloznih dermatoza (pemfigus, pemfigoid), teških formi atopijskog dermatitisa, eritrodermijskih stanja, kutanih limfoma i kutanih manifestacija sistemskih bolesti vezivnog tkiva (lupus, dermatomiozitis, sklerodermija). Na godišnjem nivou u Klinici bude zbrinuto oko 800 bolesnika, od kojih je 50% iz građanstva (uputi RZZO-a ili samofinansirajući). Najučestalije dermatoze koje se klinički zbrinjavaju su psorijaza (11%), koprivnjača (10%), melanom (7,68%), kontaktni dermatitis (7,68%), eritemski lupus (5,2%), pemfigus/pemfigoid (5,2%) i limfomi kože (2,6%). U okviru Klinike nalazi se i sala za dermatohirurgiju u kojoj se obavljaju biopsije kože i potkožnog tkiva u dijagnostičke svrhe, hirurško uklanjanje dobroćudnih i zloćudnih promena na koži, kao i elektrohirurške procedure radiofrekventnim uređajima (radiotalasi) i kriohirurški tretmani (tečni azot). Na godišnjem nivou uradi se 550 raznih intervencija. U Laboratoriji za imunodermatologiju, jedinstvenoj u Srbiji, metodama direktne i indirektno imunofluorescencije sprovodi se imunoserološka i imunohistološka dijagnostika (antinuklearna, antimitohondrijalna, antiglatkomišićna i antiparijetalna antitela, antitela prema zoni bazalne membrane i pemfigusna autoantitela i dr) – preko 700 procedura u toku godine. U okviru Dijagnostičko-polikliničkog centra VMA, smešteni su i rade Kabinet za kožne i polne bolesti i Odeljenje za funkcijsku dijagnostiku gde se obavljaju ambulantni pregledi, ultrazvučni pregledi kože, pregledi kože Vudovim svetlom, pregledi dermoskopom pigmentnih i ostalih promena na koži, „prik“ kožni testovi na inhalacione alergene, epikutani testovi sa standardnom i nestandardnom baterijom



alergena radi utvrđivanja kontaktne preosetljivosti, fotodinamska terapija i terapija u cilju podmlađivanja kože i uklanjanja sitnih vena na rukama i nogama pomoću uređaja poslednje generacije koji kombinuje lasersko svetlo (diodni laser) sa radiotalasima. U toku prošle godine ambulantno je pregledano oko 20 000 bolesnika (preko 11 000 sa vojnim osiguranjem, oko 2 600 sa uputom RZ-ZO i oko 600 samofinansirajućih). U Klinici se obavlja program specijalizacije iz dermatovenerologije za vojna i civilna lica, kao i usavršavanja specijalista drugih zdravstvenih centara u oblasti imunodermatologije.

Kontinuirani naučnoistraživački rad obavlja se godinama u saradnji sa Institutom za medicinska istraživanja VMA i Institutom za patologiju i sudsku medicinu VMA iz čega su proistekle značajne publikacije u oblasti sistemskih bolesti vezivnog tkiva, kutanih limfoma i fotodermatologije. U toku je projekat ispitivanja genskih alteracija kod bazocelularnog karcinoma i projekat istraživanja supklične arterioskleroze i metaboličkog sindroma kod bolesnika obolelih od psorijaze. Lekari sadašnjeg sastava Klinike objavili su 49 radova u stručnoj periodici, a gotovo 2/3 objavljeno je u inostranim časopisima. Svake druge godine u novembru Klinika za kožne i polne bolesti VMA organizator je i domaćin Beogradskih dermatoloških dana, najvažnijeg domaćeg stručnog skupa, koji okuplja više od 300 dermatovenerologa iz zemlje i inostranstva, a jednom godišnje je organizator i domaćin Dermatovenerološke sekcije Srpskog lekarskog društva (SLD).

### **Vizija budućnosti Klinike za kožne i polne bolesti Vojnomedicinske akademije**

Stalni zadatak Klinike za kožne i polne bolesti je da kontinuiranim unapređenjem rada zadrži mesto lidera u oblasti dermatologije u našoj zemlji. Planirano je razvijanje u oblasti fotodijagnostike i fototerapije koja je nedovoljno razvijena na ovim prostorima i, u tom smislu, u toku je opremanje funkcijske dijagnostike Kabineta za kožne i polne bolesti najsavremenijim aparatima za fototerapiju. Takođe, planiran je razvoj dermatološke hirurgije, koja je sastavni deo dermatologije u SAD i nekim zemljama Evrope, što bi omogućilo sveobuhvatnije praćenje bolesnika sa tumorima kože tokom dijagnostike i lečenja. Razvoj estetske dermatologije, za kojom postoji velika potražnja poslednjih godina, omogućila bi sveobuhvatniju ponudu dermatoloških usluga korisnicima i kontinuirano finansiranje svih segmenata dermatološke službe. Razvoj ambulante za alergologiju i osnivanje ambulanti za pedijatrijsku dermatologiju, flebologiju i za trihologiju doprineli bi boljem pružanju supspecijalističkih usluga i boljoj organizaciji rada. Kontinuirani naučnoistraživački rad osnova je razvoja svake akademske ustanove i preduslov za unapređenje dijagnostike i terapije oboljenja kože, pa će to i dalje biti jedno od naših stalnih stremljenja. Savremeni razvoj dermatologije zahteva i revizije dosadašnjih planova specijalizacije i bolju edukaciju iz oblasti interne medicine i hirurgije, o čemu će se voditi računa tokom edukacije novih generacija dermatologa.



## ZDRAVLJE ŽENA U SRBIJI

Promocija zdravlja, prevencija bolesti i terapija

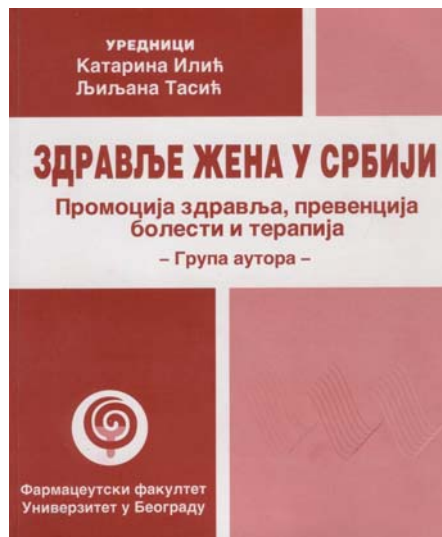
Autori: Grupa autora

Urednici: Katarina Ilić, Ljiljana Tasić

Izdavač: Beograd: Farmaceutski fakultet,  
Univerzitet u Beogradu; 2009.

Štampa: *Colorgrafix*

Tiraž: 500



Monografija ZDRAVLJE ŽENA U SRBIJI nastala je kao proizvod uspešne saradnje farmaceuta i lekara u okviru projekta „Promocija zdravlja i prevencija bolesti žena Srbije kroz farmaceutsku praksu“ koji je sproveden u periodu april 2008 - april 2009. Ovaj projekt, u stvari, bio je nastavak pilot projekta koji je pod nazivom „Promocija zdravlja i prevencija bolesti žena“ relizovan kroz primarnu zdravstvenu zaštitu Beograda tokom perioda april 2006 - mart 2007. Na osnovu rezultata ovog pilot projekta identifikovani su faktori rizika od oboljenja specifičnih za određenu starosnu grupu žena, kao i najoptimalniji načini sprovođenja edukativnih aktivnosti čiji je cilj podizanje svesti žena o merama za prevenciju bolesti i unapređenje zdravlja.

Pored stanovnica Beograda, novim projektom bile su obuhvaćene i žene Severnobačkog i Nišavskog okruga. U okviru njega poseban akcent bio je stavljen na saradnju lekara i farmaceuta u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, kao i na unapređenje uloge farmaceuta kao zdravstvenog radnika - konsultanta u oblasti očuvanja zdravlja i prevencije bolesti.

Na izbor tema predstavljenih u ovoj monografiji uticali su rezultati istraživanja sprovedenih u okviru pomenutog projekata, i ona se, uglavnom, odnose na zdravstvene probleme žena određenih starosnih grupa u našoj zemlji. Pored učesnika u projektu, u pisanju pojedinih poglavlja monografije učestvovali su i autori po pozivu, renomirani stručnjaci iz pojedinih oblasti koje pokrivaju prevenciju i/ili terapiju oboljenja karakterističnih za ženski pol.

Monografija je tematski podeljena u četiri celine: 1) Primarna zdravstvena zaštita i rizici u zdravlju žena, 2) Zdravlje mladih žena i trudnica, 3) Zdravlje žena srednje dobi i 4) Zdravlje starijih žena. U pojedinim radovima prikazani su originalni rezultati proistekli iz projekta, dok je u revijalnim radovima dat kritički osvrt autora na najnovija saznanja i stanje u određenoj oblasti na svetskom nivou i kod nas.

U okviru prve tematske celine „Primarna zdravstvena zaštita i rizici u zdravlju žena“ obrađene su sledeće teme:

- Primarna farmaceutska zaštita i farmaceutska praksa – razvoj farmaceutskih usluga,
- Racionalna upotreba lekova i farmaceutska zdravstvena zaštita,
- Promocija zdravlja žena u javnoj apoteci – veštine u komunikaciji,
- Etički aspekti farmaceutske zdravstvene zaštite,
- Značaj optimalne ishrane u promociji zdravlja žena,
- Pušenje kod žena: rodne razlike,
- Zloupotreba psihoaktivnih supstanci kod žena i trudnica,
- Novi laboratorijski markeri u proceni rizika za razvoj kardiovaskularne bolesti,
- Klinički značajne farmakokinetičke varijabilnosti lekova kod žena.

Druga tematska celina „Zdravlje mladih žena“ sadrži sledeće naslove:

- Reproductivno zdravlje,

- Neinvazivni prenatalni skrining hromozomopatija,
- Zdravlje mladih žena i polno prenosive bolesti,
- Gojaznost i reproduktivni poremećaji kod žena,
- Mokraoorganizmi kao uzročnici pobačaja, malformacija ploda i kongenitalnih infekcija,
- Hipertenzija u trudnoći,
- Terapija hipertenzije u trudnoći,
- Upotreba biljnih lekovitih proizvoda u trudnoći i tokom perioda dojenja: procena odnosa rizika i koristi.

Treća temetska celina „Zdravlje žena srednje životnog doba“ objedinjuje četiri teme:

- Koronarna bolest kod žena (uloga neinvazivnih funkcionalnih testova i aspekti preventivne kardiologije)
- Primarne glavobolje kod žena
- Molekularne i genetske osnove karcinoma dojke
- Farmakoeonomski aspekti arterijske hipertenzije.

Poslednja, četvrta tematska celina „Zdravlje starijih žena“, donosi:

- Faktori rizika od osteoporotskih preloma,
- Osteoporoza – prevencija i farmakoterapija,

- Osteoporoza i farmakoeonomski aspekti,
- Depresija – faktori rizika za nastanak kod žena.

Na kraju, date su kratke biografije autora i urednica, kao i lista najčešće korišćenih skraćenica.

Monografija ZDRAVLJE ŽENA U SRBIJI - Promocija zdravlja, prevencija bolesti i terapija, predstavlja prvu stručnu publikaciju u Srbiji koja na sveobuhvatan način, zasnovan na naučnim činjenicama, obrađuje pojedine teme od izuzetnog značaja za zdravlje žena u Srbiji. Na taj način, autori su dali svoj originalni doprinos sprovođenju velikog projekta Svetske zdravstvene organizacije koji je pod nazivom „Održivi razvoj sveta“ započeo 2000. godine i koji se, u najmanje 50% svojih aktivnosti, bavi zdravljem i položajem žena.

Tekstovi obuhvaćeni ovom monografijom stilski su ujednačeni, pisani su jasnim, razumljivim jezikom, edukativni su i mogu se preporučiti svim farmaceutima i lekarima kao korisno štivo za njihovu kontinuiranu edukaciju, ali i studentima farmacije i medicine, za sve nivoe studija.

prof. dr Silva Dobrić

## IN MEMORIAM



**Dr Stevan Moma Đukić**  
**pukovnik u penziji**  
**(1933 – 2009)**

Posle duge i teške bolesti napustio nas je pukovnik u penziji, dr Stevan Moma Đukić, dugogodišnji član kolektiva Vojnomedicinske akademije.



Visok, naočit, krupnih, blagih očiju i pronicljivog pogleda, uglavnom ozbiljan, ali uz uvek prisutan blagi titraj osmeha. Nikada nećemo zaboraviti tople reči dobrodošlice kojima nas je dočekaao kada smo počeli da radimo u garnizonskoj ambulanti u Puli. Tako smo se upoznali davne 1980. godine, moj prvi upravnik dr Stevan Moma Đukić i ja. Uvek bi me pitao kako sam, kako su deca, da li je sve u redu, i nikada to nije bilo rečeno iz navike, već sa stvarnom željom da bude uz nas i da nam pomogne. Takav je bio moj prvi upravnik, dr Steva Đukić, moj prvi učitelj, čovek od koga sam učio medicinu u svakodnevnoj praksi, učio ponašanje i odnos prema bolesniku. Moma me je naučio da volim mornaričku uniformu, učio me je oficirskom pozivu, dužnostima i obavezama. I ne samo to – od Mome sam naučio da sagledam bolesnika u celini. Takvu empatiju, takvu saosećajnost, pažnju i ljubav prema drugima, pogotovo prema bolesnim ljudima, više nikada nisam sreo. Od Mome sam naučio osnovne medicinske postulate, naučio da brzo reagujem, naučio o dijagnostici i lečenju, i o svemu onome što krase kvalitetnog lekara. I danas, kada radim sa mladima, često im spominjem mog prvog upravnika, ali nažalost, ta deca me gledaju sa čuđenjem u očima. Oni, uglavnom,

nisu imali iskustva ni nalik mome. Bila je sreća da nam Moma bude upravnik. Imali smo sreće svi mi koji smo radili sa Momom jer smo bili u prilici da učimo kako rade pravi lekari. Momi nisu bili potrebni magisterijumi, doktorati, ni titule. Moma je sam po sebi, svim srcem i dušom bio doktor, u pravom smislu te reči. Takvih doktora je sve manje i sa Mominim odlaskom, čini mi se, odlazi i ono najlepše što smo imali u našoj struci.

Početak 90-ih, s raspadom bivše SFRJ došla su zla vremena, kada je svako svakoga počeo da mrzi, kada su smrt, beda i očaj postali svakodnevnica. I tada je Moma brzo i odlučno reagovao, ali samo za opšti interes, za dobro vojske i njenih pripadnika. Muški, časno, oficirski komandovao je evakuacijom vojne imovine. Za očuvanje svoje, nije imao vremena. Ugledajući se na njega, prateći njegov primer i mi ostali smo isto postupali. I tada sam, po ko zna koji put, učio od Mome, ovog puta kako se brani oficirska čast i kako treba da postupa hrabar i častan oficir.

Po povratku u Beograd, radio je na odgovornim dužnostima u Sektoru za lečenje Vojnomedicinske akademije, izuzetno savesno i odgovorno. Bio je inicijator stručne podrške kolegama u ratom zahvaćenim područjima u Brčkom, Trebinju i ostalim mestima. Radio je kao predstavnik VMA u Crvenom krstu. Bio je član brojnih strukovnih, vojnih i boračkih udruženja.

Moma je uvek bio Moma, častan i ponosan – čovek za ugled. Uvek spreman da pomogne, da se nađe drugome u nevolji, da bude tu, uz nas. Mnogo puta je dolazio, tražio pomoć, ali uvek za nekog drugog. Uvek je on bio taj koji pomaže. Mi, prijatelji i kolege pukovnika u penziji, dr Mome Đukića sećamo ga se s ljubavlju i ponosom. Ponosimo se uspomenom na njega i srećni smo što smo ga imali pored sebe.

Doktore, pukovniče Stevane Đukiću, Momo prijatelju, hvala ti na svemu i neka ti je večna slava.

Puk. prof. dr Predrag Romić  
 Načelnik Klinike za anesteziologiju  
 i intenzivnu terapiju  
 Vojnomedicinska akademija, Beograd



## ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

ВОЈНОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЈА

Црнотравска 17, 11040 Београд, Србија

Тел/факс: +381 11 2669689

[vmain1@eunet.rs](mailto:vmain1@eunet.rs)

[vmavsp@hotmail.com](mailto:vmavsp@hotmail.com)

### Позив на рекламирање у 2010. години

У прилици смо да вам понудимо могућност оглашавања и рекламирања производа и услуга у часопису „Војносанитетски преглед“ (ВСП). То је сигурно најбољи вид и најзаступљенији начин упознавања евентуалних корисника са вашим услугама и производима.

Часопис „Војносанитетски преглед“, званични орган лекара и фармацеута Војске Србије, научно-стручног је карактера и објављује радове из свих области медицине, стоматологије и фармације. Радове равноправно објављују стручњаци из војних и цивилних установа и из иностранства. Штампана се на српском и енглеском језику. Часопис излази непрекидно од 1944. године до сада. Једини је часопис у земљи који излази месечно (12 бројева), на око 100 страна А4 формата, а повремено се објављују и тематски додаци (суплементи). Путем размене или претплате ВСП се шаље у 23 земље света. Радове објављене у ВСП-у индексирају: *Science Citation Index Expanded (SCIE)*, *Journal Citation Reports/Science Edition*, *Index Medicus (Medline)*, *Excerpta Medica (EMBASE)*, *EBSCO* (преко ове базе ВСП је *on line* доступан од 2002. године у *pdf* формату) и *Biomedicina Serbica*.

Цене реклама и огласа у часопису „Војносанитетски преглед“ у 2009. години су:

1.	Оглас у црно-белој техници А4 формата за један број	20 000,00 динара
2.	Оглас у ц/б техници А4 формата за целу годину (11-12 бројева)	200 000,00 динара
3.	Оглас у боји А4 формата за један број	35 000,00 динара
4.	Оглас у боји А4 формата за целу годину (11-12 бројева)	330 000,00 динара
5.	Оглас у боји на корицама К3 за један број	50 000,00 динара
6.	Оглас у боји на корицама К3 за целу годину (11-12 бројева)	455 000,00 динара
7.	Оглас у боји на корицама К2 и К4 за један број	55 000,00 динара
8.	Оглас у боји на корицама К2 и К4 за целу годину (11-12 бројева)	530 000,00 динара

За сва објашњења, упутства и понуде заинтересовани контактирају редакцију часописа „Војносанитетски преглед“. Средства се уплаћују на жиро рачун код Управе јавних плаћања у Београду број: 840-941621-02 **ВМА (за Војносанитетски преглед или за ВСП), ПИБ 102116082**. Уплатницу (доказ о уплати) доставити лично или поштом (писмом, факсом, *e-mail*-ом) на адресу: Војносанитетски преглед, Црнотравска 17, 11000 Београд; тел/факс: 011 2669 689, *e-mail*: [vmain1@eunet.rs](mailto:vmain1@eunet.rs) или [vmavsp@hotmail.com](mailto:vmavsp@hotmail.com)



## **INDEKS RADOVA VOJNOSANITETSKI PREGLED GODINA 2009. KATEGORIJE I POTKATEGORIJE 2008. GOD.**

---

### **BOLESTI**

#### **BAKTERIJSKE I GLJIVIČNE INFEKCIJE**

Zoran Tambur, Biljana Miljković-Selimović, Dubravko Bokonjić

**Ispitivanje osetljivosti na antibiotike *Campylobacter jejuni* i *C. coli* izolovanih iz ljudi**

2009;66(1):49-52.

Radmila Veličković-Radovanović, Jasmina Petrović, Branislava Kocić, Snežana Antić, Gordana Randelović

**Correlation between antibiotic consumption and bacterial resistance as quality indicator of proper use of these drugs in inpatients**

2009;66(4):307-12.

Biljana Miljković-Selimović, Tatjana Babić, Branislava Kocić, Ljiljana Ristić

**Antimicrobial susceptibility profiles of thermophilic campylobacters isolated from patients in the town of Niš**

2009;66(7):522-6.

Olga Dulović, Goran Stevanović, Branko Milošević, Eleonora Gvozdenović, Ljubiša Dokić, Nataša Popović, Svetlana Nikolić, Milorad Pavlović

**Systemic manifestations in the course of meningococcal disease**

2009;66(8):629-34.

Milena Ilić, Ljiljana Marković-Denić

**Nosocomial infections prevalence study in a Serbian university hospital**

2009;66(11):868-75.

Ilija Andrijević, Jovan Matijašević, Djordje Považan, Marija Kojičić, Uroš Batranović

**Teška forma legionarske bolesti kod imunokompetentnog bolesnika**

2009;66(12):1010-14.

#### **VIRUSNE BOLESTI**

Dragan Jovanović, Zoran Kovačević, Tamara Dragović, Marijana Petrović, Jelena Tadić

**Atrofija prednjeg režnja hipofize kao kasna komplikacija hemoragijske groznice sa renalnim sindromom**

2009;66(2):166-8.

Dragan Delić, Zorica Nešić, Milica Prostran, Ivan Boričić, Neda Svirtlih  
**Treatment of subacute hepatitis B with lamivudine: a pilot study in Serbia**  
2009;66(3):199-202.

Nada Kuljić-Kapulica  
**Izazovi virusa influence**  
2009;66(6):419-20.

Maja Jovanović, Ljiljana Konstantinović, Velimir Kostić, Miodrag Vrbić, Lidija Popović  
**Efikasnost kombinovane terapije peginterferonom alfa-2a i ribavirinom kod intravenskih korisnika opijantnih sredstava sa hroničnim hepatitisom C**  
2009;66(10):791-6.

Borisav Janković, Predrag Minić, Svjetlana Maglajlić-Djukić, Niveska Prekajski  
**Preporuke za prevenciju infekcije respiratornim sincicijalnim virusom u visokorizičnim grupama dece**  
2009;66(10):827-9.

Srđan Lazić  
**Novi grip – stara bolest u novom ruhu**  
2009;66(12):947-8.

## PARAZITNE BOLESTI

Dragan Mikić, Miodrag Jevtić, Gordana Arsić-Komljenović, Elizabeta Ristanović, Nebojša Stanković, Goran Sjeničić, Snežana Janićijević-Hudomal  
**Nemogućnost tretmana inoperabilne multicistične ehinokokoze jetre zbog neželjenih reakcija na anti-helmintike**  
2009;66(10):833-9.

## NEOPLAZME

Radoje Čolović, Nada Suvajdžić, Nikica Grubor, Nataša Čolović, Tatjana Terzić  
**Atypical immunophenotype in a littoral cell angioma**  
2009;66(1):63-5.

Maja Jovičić Milentijević, Marin Basić, Aleksandar Petrović  
**Kimura's disease in a young Balkan male**  
2009;66(1):65-8.

Darko Zdravković, Dragoljub Bilanović, Tomislav Ranđelović, Marija Zdravković, Borislav Tošković  
**Uticaj kašnjenja u postavljanju dijagnoze na preživljavanje kod bolesnika sa kolorektalnim karcinomom**  
2009;66(2):135-40.

Gordana Cvetković, Goran Plavec, Ilija Tomić, Vesna Ilić, Zvonko Magić, Željka Tatomirović, Dobrivoje Novković, Rade Milić, Vukojica Karličić  
**Prediktivni značaj mutacija u K-ras onkogenu za hemioterapijske protokole na bazi platine kod bolesnika sa uznapredovalim nesitnoćelijskim karcinomom pluća**  
2009;66(2):149-55.

Milan Višnjić, Predrag Kovačević, Goran Đorđević  
**Biopsija sentinel limfnog čvora kod karcinoma dojke**  
2009;66(3):228-32.

Ivan Ilić, Pavle Randelović, Ratko Ilić, Vuka Katić, Maja Milentijević, Ljubinka Veličković, Miljan Krstić  
**An approach to malignant mammary phyllodes tumors detection**  
2009;66(4):277-82.

Goran Stanojević, Miroslav Stojanović, Milan Jovanović, Miodrag Stojanović, Miroslav Jeremić, Branko Branković, Nebojša Ignjatović, Vuka V. Katić  
**Primarni kolorektalni limfomi**  
2009;66(4):295-302.

Nebojša Bojanić, Sava Mičić, Aleksandar Vuksanović, Ivan Vuković, Aleksandar Janjić  
**The treatment of stage A testicular seminoma by carboplatin monochemotherapy**  
2009;66(4):303-6.

Miroslav Bročić, Ružica Kozomara, Snežana Cerović, Nebojša Jović, Slobodanka Vukelić-Marković, Srboљjub Stošić  
**Clinical significance of vascular endothelial growth factor expression in patients with carcinoma of the mouth floor and tongue**  
2009;66(6):440-8.

Vladimir Nešić, Sandra Šipetić, Hristina Vlajinac, Dragan Miljuš, Svetlana Stošić-Divjak, Snežana Ješić  
**Incidence of nasopharyngeal carcinoma in Belgrade during the period 1991–2005**  
2009;66(6):473-6.

Zorana Vukašinović Bokun, Radojka Bokun, Željka Tatomirović  
**Određivanje citološkog stepena diferencijacije infiltrativnog duktusnog karcinoma dojke u otiscima biopsije**  
2009;66(7):527-33.

Janko Janković, Isidora Ratkov, Sandra Šipetić, Jelena Marinković, Jadranka Maksimović  
**Umiranje od raka jednjaka u beogradskoj populaciji u periodu od 1989. do 2006. godine**  
2009;66(7):534-8.

Mila Bojanović, Emilija Živković-Marinkov, Dragan Veselinović, Aleksandar Bojanović, Ivica Vučković  
**Maligni tumori aurikule i periaurikularnog regiona**  
2009;66(8):611-6.

Biljana Radovanović-Dinić, Vuka Katić, Aleksandar Nagorni, Ivanka Stamenković  
**Uloga mucinohistohemijske analize u verifikaciji malignog potencijala kolorektalnih adenoma**  
2009;66(8):623-8.

Radomir Živadinović, Vekoslav Lilić, Biljana Đorđević, Zorica Stanojević, Aleksandra Petrić, Goran Lilić  
**Uloga kolposkopije i tipizacije humanog papiloma virusa u daljem dijagnostičkom pristupu bolesnicima sa ASCUS citološkim nalazom grlića materice**  
2009;66(8):651-6.

Predrag Kovačević, Milan Višnjić, Marina Vlajković, Tatjana Kovačević, Aleksandar Višnjić  
**Sentinel node biopsy for skin melanoma**  
2009;66(8):657-62.

Marina Petrović, Ilija Tomić, Dragana Jovanović  
**Faktori rizika od pojave metastaza u mozgu kod lokalno odmaklog nemikrocelularnog karcinoma pluća nakon završene hemio-zračne terapije**  
2009;66(11):876-80.

Miloš Z. Milosavljević, Slobodanka Lj. Mitrović, Miroslav Vujadinović, Ljubiša Aćimović, Stanko A. Mrvić, Slobodan S. Milisavljević  
**Giant dumbbell tumor of the posterior mediastinum**  
2009;66(11):909-13.



**BOLESTI MIŠIĆNO-SKELETNOG SISTEMA**

Maja Ružič, Milotka Fabri, Marta Pobor, Aleksandra Jovelić, Damir Lukač  
**Rabdomioliza nakon ekstremnog fizičkog napora**  
2009;66(9):754-7.

Marija Trenkić Božinović, Vuka Katić, Dragan Krasić, Dragan Veselinović, Predrag Jovanović, Miljan Krstić  
**Clinical, histopathological and immunohistological study of lymphoid disorders in the parotid gland of patients with Sjögren's syndrome**  
2009;66(12):955-60.

**BOLESTI DIGESTIVNOG SISTEMA**

Dominik Faust, Bora Akoglu, Gordana Ristić, Vladan Milović  
**Ursodeoxycholic acid for treatment of cholestasis in patients with hepatic amyloidosis**  
2009;66(6):482-6.

Daniela Benedeto-Stojanov, Aleksandar Nagorni, Goran Bjelaković, Dragan Stojanov, Bojan Mladenović, Nebojša Dženić  
**The Model for the End-Stage Liver Disease and Child-Pugh score in predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and esophageal variceal bleeding**  
2009;66(9):724-8.

**BOLESTI RESPIRATORNOG TRAKTA**

Slobodan Aćimović, Goran Plavec, Ilija Tomić, Vukoica Karličić, Svetlana Aćimović, Jelena Vuković, Olivera Lončarević  
**Simptomi, fizikalni nalaz i bronhijalna hipersenzitivnost kod bolesnika sa bronhijalnom astmom i normalnim spirometrijskim nalazom**  
2009;66(1):39-43.

Vesna Škodrić Trifunović, Branislav S. Gvozdenović, Dragana Jovanović, Dušan Djurić, Miodrag Žunić  
**Povezanost pušenja cigareta i plućne tuberkuloze**  
2009;66(10):797-801.

Laura D. Ciobanu, Dragica P. Pešut  
**Tuberculous synovitis of the knee in a 65-year-old man**  
2009;66(12):1019-22.

**BOLESTI UVA, GRCLA I NOSA**

Ljiljana Čvorović, Dragoslava Đerić, Ljubomir Pavićević, Rudolf Probst, Stefan Hegemann  
**Da li je akutna sensorineuralna nagluvost hitno stanje?**  
2009;66(1):35-8.

Aleksandar Perić, Milanko Milojević, Aleksandar Ljubičić, Jelena Sotirović  
**Endoscopic middle meatal antrostomy in treatment of maxillary sinus mucocoeles**  
2009;66(3):207-11.

Snežana Andrić Filipović, Ljiljana Janošević, Vukašin Andrić, Aleksandar Ugrinović  
**Kliničko ispitivanje funkcije i prohodnosti Eustahijeve tube kod bolesnika sa različitim oblicima povišene nosne rezistencije**  
2009;66(5):353-8.

Milovan Dimitrijević, Vera Beljin, Vladan Petrović, Vojko Đukić  
**Gastroesophageal reflux disease correlation with posterior laryngitis**  
2009;66(5):383-7.

Aleksandar Perić, Nenad Baletić, Snežana Cerović, Biserka Vukomanović-Đurđević

**Middle turbinate angiofibroma in an elderly woman**

2009;66(7):583-7.

**BOLESTI NERVNOG SISTEMA**

Gordana Đurić, Marina Svetel, Eleonora Džoljić, Vladimir Kostić

**Dopa-reaktivna distonija**

2009;66(1):29-34.

Jelena Kostić, Elka Stefanova, Tatjana Pekmezović, Jelena Drulović

**Poremećaj olfaktorne funkcije kod obolelih od multiple skleroze: korelacija sa kliničkim parametrima**

2009;66(3):203-6.

Slobodan M. Janković, Marina Kostić, Marija Radosavljević, Danka Tešić, Nataša Stefanović-Stoimenov, Ivan Stevanović, Slađana Raković, Jelena Aleksić, Marko Folić, Aleksandra Aleksić, Ivana Mihajlović, Nenad Biorac, Jelena Borlja, Radosava Vučković

**Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on data from a Balkan country in socioeconomic transition**

2009;66(7):556-62.

Darija Kisić Tepavčević, Tatjana Pekmezović, Jelena Drulović

**Ispitivanje kvaliteta života bolesnika sa multiplom sklerozom**

2009;66(8):645-50.

Ranko Raičević

**Moždani udar – epidemija koja traje**

2009;66(10):777-8.

**OČNE BOLESTI**

Vujica Marković, Đorđe Kontić, Paraskeva Hentova-Senčanić, Marija Božić, Ivan Marjanović, Vera Krstić, Dragana Kovačević

**Doprinos i značaj nalaza Hajdelbergove tomografije retine II u dijagnostikovanju okularne hipertenzije i njene konverzije u primarni glaukom otvorenog ugla**

2009;66(4):283-9.

Bojana Kisić, Dijana Mirić, Lepša Žorić, Ilija Dragojević, Aleksandra Stolić

**Uloga lipidne peroksidacije u patogenezi senilne katarakte**

2009;66(5):371-6.

Predrag Jovanović, Paraskeva Hentova-Senčanić, Lepša Žorić, Maja Petrović, Marija Trenkić Božinović

**Unilateralni iris plato sindrom nakon upotrebe ekstazija**

2009;66(6):482-6.

Vujica Marković, Ivan Marjanović, Vera Krstić, Dragana Kovačević, Nada Radović, Alisa Gvojić, Svetlana Jovanović

**Najčešće greške u merenju intraokularnog pritiska**

2009;66(7):577-82.

Zora Stanković

**Uzroci slabljenja vida kod uveitisa**

2009;66(9):701-4.

Mirjana P. Dujić, Zora Ignjatović

**Juvenile diabetes eye complications and treatment**

2009;66(9):729-32.

Jelena Paović, Predrag Paović, Miroslav Vukosavljević  
**Clinical and immunological features of retinal vasculitis in systemic diseases**  
2009;66(12):961-5.

Miroslav Vukosavljević, Milorad Milivojević, Mirko Resan, Vesna Cerović  
**Laser in situ keratomileusis (LASIK) u korekciji miopije i hipermetropije – naše jednogodišnje iskustvo**  
2009;66(12):979-84.

## **UROLOŠKE I MUŠKE GENITALNE BOLESTI**

Slađana Živković, Svetlana Pavlović, Slobodan Ćirić  
**Multiple džinovske ciste bubrega**  
2009;66(2):163-5.

Slobodan Grebeldinger, Branka Radojčić, Igor Meljnikov, Svetlana Balj  
**Modaliteti lečenja vezikoureternog refluksa kod dece**  
2009;66(5):388-94.

Saša Perović, Slobodan Janković  
**Renal transplantation vs hemodialysis: cost-effectiveness analysis**  
2009;66(8):639-44.

## **GINEKOLOŠKE BOLESTI I POREMEĆAJI TRUDNOĆE**

Drenka Turjačanin-Pantelić, Dragana Bojović-Jović, Biljana Arsić, Eliana Garalejić  
**Rezultati savremenog operativnog lečenja tuboperitonealnog infertiliteta**  
2009;66(1):57-62.

Nedo Čutura, Vesna Soldo, Aleksandar Ćurković  
**Učestalost rupture materice u porođaju i rizici koje nosi po majku i novorođenče**  
2009;66(8):635-8.

Nedo Čutura, Vesna Soldo  
**Prevremeni porođaj bolesnice sa malignim tumorom u frontalnom režnju mozga**  
2009;66(10):830-2.

## **KARDIOVASKULARNE BOLESTI**

Goran Ranković, Branislava Miličić, Todorka Savić, Boris Đinđić, Zorica Mančev, Gordana Pešić  
**Effects of physical exercise on inflammatory parameters and risk for repeated acute coronary syndrome in patients with ischemic heart disease**  
2009;66(1):44-8.

Tomislav Kostić, Zoran Perišić, Dragan Milić, Svetlana Apostolović, Sonja Šalinger Martinović, Nenad Božinović, Vladimir Mitov, Miroslav Vidanović  
**Koronarni protok i hemoragijske komplikacije posle primene alteplaze i streptokinaze kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda**  
2009;66(3):218-22.

Goran Damnjanović, Marija Jelić, Boris Đinđić, Stevan Ilić  
**Usporedna analiza serumskih koncentracija solubilnih formi adhezivnih molekula kod bolesnika sa različitim prezentacijom koronarne bolesti**  
2009;66(4):265-70.

Zorica Čaparević, Nada Kostić, Vera Ćelić, Zoran Ćosić, Đorđe Marina, Sanja Ilić, Biljana Penčić  
**Effects of acute exercise on atherogenic lipids in untreated mild hypertensive patients**  
2009;66(4):313-8.

Predrag Pavlović, Dragan Tavčioski, Emina Stamenković  
**Agregacija trombocita, disfunkcija endotela i akutni infarkt miokarda**  
2009;66(4):323-7.

Danica Cvetković-Matić, Milika Ašanin, Dragan Matić, Branislava Ivanović, Dragan Simić, Nevena Kalezić, Vesna Stojanov  
**Acute myocardial infarction following a hornet sting**  
2009;66(4):333-7.

Sonja Šalinger Martinović, Zoran Perišić, Dragan Milić, Svetlana Apostolović, Miloje Tomašević, Tomislav Kostić, Nenad Božinović, Dragana Stanojević  
**Ehokardiografska procena akutnog hemodinamskog odgovora tokom optimizacije resinhronizacionog pejsmejкера korišćenjem različitih modaliteta pejsinga i atrioventrikularnog kašnjenja**  
2009;66(5):365-70.

Dušica Stojanović, Aleksandar Višnjić, Vladimir Mitrović, Miodrag Stojanović  
**Faktori rizika od nastanka oboljenja kardiovaskularnog sistema u studentskoj populaciji**  
2009;66(6):453-8.

Ružica Jurčević, Lazar Angelkov, Dejan Vukajlović, Velibor Ristić, Milosav Tomović, Dejan Kojić, Boško Đukanović  
**Sindrom Brugada – naše prvo iskustvo**  
2009;66(8):667-70.

Nada Kostić, Zorica Čaparević, Djordje Marina, Sanja Ilić, Jana Radojković, Zoran Ćosić, Vera Ćelić, Biljana Penčić, Ivan Radojković  
**Impact of acute exercise on antioxidant enzymes activity and lipid status in blood of patients with hypertension**  
2009;66(9):695-700.

Marija Zdravković, Miljko Ristić, Nataša Milić, Darko Zdravković, Mirjana Krotin, Tomislav Ranđelović  
**Preoperative echocardiographic parameters influencing quality of life five years after coronary artery bypass graft surgery**  
2009;66(9):718-24.

Tatjana Potpara, Miodrag Grujić, Bosiljka Vujisić-Tešić, Miodrag Ostojić, Marija Polovina, Aleksandra Arandjelović, Nebojša Mujović  
**Povezanost oblika atrijalne fibrilacije sa pojavom tromboembolijskih komplikacija**  
2009;66(11):887-91.

Dejan Petrović, Vladimir Miloradović, Mileta Poskurica, Biljana Stojimirović  
**Dijagnostika i lečenje ishemijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi**  
2009;66(11):897-903.

Nataša Mitrović-Perišić, Slobodan Antić  
**Faktori rizika od koronarne bolesti srca i aktuelni dijagnostički kriterijumi za dijabetes melitus**  
2009;66(12):973-8.

Slobodan Obradović, Bela Balint, Radoslav Romanović, Zoran Trifunović, Siniša Rusović, Branislav Baškot, Marija Dopudja, Gordana Trifunović, Sašo Rafajlovski, Robert Jung, Branko Gligić  
**Influence of intracoronary injections of bone-marrow-derived mononuclear cells on large myocardial infarction outcome: quantum of initial necrosis is the key**  
2009;66(12):998-1004.

Zoran Stajić, Zdravko M. Mijailović  
**Kardiovaskularni skrining sportista**  
2009;66(12):1005-9.

## **BOLESTI KRVNOG I LIMFNOG SISTEMA**

Maja Peruničić Jovanović, Ljubomir Jaković, Andrija Bogdanović, Olivera Marković, Vesna Čemerikić Martinović, Biljana Mihaljević  
**Poor outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma is associated with high percentage of bcl-2 and Ki 67-positive tumor cells**  
2009;66(9):738-43.

## **NEONATALNE BOLESTI I ANOMALIJE**

Vesna Ljubić, Nebojša Radunović, Aleksandar Stefanović, Jasna Opalić  
**Kvantitativna analiza lamelarnih tela u plodovoj vodi kao pokazatelj zrelosti pluća fetusa**  
2009;66(2):113-6.

Sonja Pop-Trajković, Aleksandar Ljubić, Vladimir Antić, Milan Trenkić  
**Udruženost unilateralne multicistične displazije bubrega fetusa sa drugim anomalijama urinarnog sistema**  
2009;66(9):733-7.

Doronjski Aleksandra, Stojanović Vesna, Spasojević Slobodan, Kovačević Branka, Pavlović Vesna, Nikolić Marko, Savić Radojica  
**Akutna bubrežna insuficijencija kod prevremeno rođene novorođenčadi**  
2009;66(11):863-7.

Aleksandra M. Simović, Jasmina Knežević, Zoran Igrutinović, Nadežda Stojanović, Sanja Kocić  
**Srčani troponin kao biohemijski pokazatelj perinatalne asfiksije i hipoksičke lezije miokarda**  
2009;66(11):881-6.

## **BOLESTI KOŽE I VEZIVNOG TKIVA**

Zoran Kovačević, Violeta Rabrenović, Dragan Jovanović, Marijana Petrović, Milorad Rabrenović, Radomir Matunović  
**Gastrointestinalna simptomatologija kao prva manifestacija sistemskog eritemskog lupusa**  
2009;66(3):238-41.

Ljiljana Kesić, Radmila Obradović, Dragan Mihailović, Goran Radičević, Saša Stanković, Kosta Todorović  
**Incidence and treatment outcome of oral lichen planus in southeast Serbia in a 10-year period (1997–2007)**  
2009;66(6):435-9.

Zorana Đaković, Sonja Vesić, Maja Tomović, Jelena Vuković  
**Oropharyngeal dysphagia as dominant and life-threatening symptom in dermatomyositis**  
2009;66(8):671-4.

## **METABOLIČKE I NUTRICIONE BOLESTI**

Maja Nikolić, Dragana Nikić, Branislav Petrović, Nataša Rančić, Mirjana Arandelović  
**Uticaj glikemijskog indeksa namirnica i glikemijskog opterećenja ishranom na pojavu ishemijske bolesti srca**  
2009;66(3):212-7.

Vera Grujić, Mirjana Martinov Cvejin, Eržebet Ač Nikolić, Nataša Dragnić, Vesna Mijatović Jovanović, Svetlana Kvirgić, Sonja Travar

**Association between obesity and socioeconomic factors and lifestyle**

2009;66(9):705-10.

## **BOLESTI ENDOKRINOLOGIJSKOG SISTEMA**

Nada Kostić, Zorica Čaparević, Đorđe Marina, Sanja Ilić, Jana Radojković, Zoran Čosić, Vera Bakić-Ćelić

**Clinical evaluation of oxidative stress in patients with diabetes mellitus type II – impact of acute exercise**

2009;66(6):459-64.

Aleksandar Z. Aleksić, Željka P. Aleksić, Vladimir M. Mitov, Miljan J. Jović

**Pouzdanost određivanja nivoa antitela za TSH receptore za dijagnozu i prognozu autoimunskog hipertireoidizma**

2009;66(10):779-84.

## **POREMEĆAJI IZAZVANI ŽIVOTNOM SREDINOM**

Milan R. Radovanović, Goran M. Miletić, Mirjana S. Radovanović

**Uspešno lečenje polimedikamentnog trovanja metoprololom, diltiazemom i cilazaprilom**

2009;66(11):904-8.

## **HEMIJSKE MATERIJE I LEKOVI**

### **HETEROCIKLIČNA JEDINJENJA**

Jasmina Jović-Stošić, Gordana Babić, Veljko Todorović

**Fatal diquat intoxication**

2009;66(6):477-81.

Olivera Potrebić, Jasmina Jović-Stošić, Slavica Vučinić, Jelena Tadić, Mišel Radulac

**Akutno trovanje glifosat-surfaktantom sa neurološkim sekvelama i letalnim ishodom**

2009;66(9):758-62.

Boris Djindjić, Goran Ranković, Miško Živić, Todorica Savić, Mirjana Spasić, Maja Bubanj

**Polno uslovljene razlike u hipolipemičnom i antiinflamatornom delovanju statina kod bolesnika sa dijabetesom melitusom tip 2 i koronarnom bolešću**

2009;66(12):966-72.

Zoran Bojanić, Novica Bojanić, Nebojša Djenić, Vladmila Bojanić

**Malo poznate interakcije – interakcije mineralnih ulja i lekova sa lateksom**

2009;66(10):851-2.

## **SREDSTVA KOJA DELUJU NA CENTRALNI NERVNI SISTEM**

Zoran Šegrt, Snežana Đorđević, Vesna Jačević, Vesna Kilibarda, Slavica Vučinić, Jasmina Jović-Stošić, Olivera Potrebić, Nataša Vukčević-Perković

**Farmakodinamski i farmakokinetički efekti primene flumazenila i teofilina kod pacova akutno trovanih diazepamom**

2009;66(2):141-8.

Nevena Divac, Zoran Todorović, Radan Stojanović, Zorica Nešić, Miroslava Jašović-Gašić, Dušica Lečić-Toševski, Aleksandar Jovanović, Milica Prostran

**Utilization of psychiatric drugs in Serbia**

2009;66(3):233-7.

**KOMPLEKSNE MEŠAVINE**

Paraskevi Papaioannidou, Vassilios Nitsas, Vassiliki Mirtsou-Fidani

**Hydrolysis of cefazolin by enzymes produced by Pseudomonas aeruginosa after exposure to ceftazidime in vitro**

2009;66(10):785-90.

**IMUNOLOŠKI I BIOLOŠKI FAKTORI**

Marina Svetel, Milan Vasić, Nataša Dragašević, Tatjana Pekmezović, Igor Petrović, Vladimir Kostić

**Botulinum toxin in the treatment of sialorrhea**

2009;66(1):9-12.

Ljiljana Ignjatović, Zoran Kovačević, Dragan Jovanović, Neven Vavić, Zoran Paunić, Milorad Radojević, Violeta Rabrenović, Katarina Obrenčević, Mirjana Mijušković, Biljana Drašković-Pavlović, Gordana Ostojić, Bela Balint, Dubravko Bokonjić

**Our first experiences in applying an original method for removal of ABO-isoagglutinins in ABO-incompatible kidney recipients**

2009;66(2):117-22.

**FARMACEUTSKI PREPARATI**

Snežana M. Cupara, Slobodan M. Janković

**Značaj zakonskih propisa za racionalnu primenu biljnih lekova**

2009;66(1):53-6.

**ANALITIČKE, DIJAGNOSTIČKE I TERAPIJSKE TEHNIKE I OPREMA**

**DIJAGNOSTIKA**

Branislav Baškot, Sašo Rafajlovski, Anđelka Ristić-Angelkov, Slobodan Obradović, Branko Gligić, Vjekoslav Orozović, Nikola Agbaba

**Ispitivanje efikasnosti i bezbednosti farmakoloških testova opterećenja u nuklearnoj kardiologiji**

2009;66(3):193-8.

Aleksandra Grdinić, Danilo Vojvodić, Vesna Ilić, Zvonko Magić, Nina Đukanović, Mina Radovanović, Predrag Miljić, Slobodan Obradović, Ivana Majstorović, Bojana Cikota, Miodrag Ostojić

**Značaj primene testova za procenu efekta antiagregacijske terapije kod bolesnika sa rekurentnom trombozom intrakoronarnog stenta**

2009;66(4):328-32.

Snežana Đorđević, Vesna Kilibarda, Tomislav Stojanović

**Determination of carbamazepine in serum and saliva samples by high performance liquid chromatography with ultraviolet detection**

2009;66(5):347-52.

Dragan Pucar, Zoran Janković, Sanja Dugonjić, Zoran Popović

**Estimation of <sup>99m</sup>Tc-ciprofloxacin accumulation indexes in bone and joint bacterial infections**

2009;66(5):395-8.

Branislav Baškot, Miodrag Živković, Sandra Tepić, Slobodan Obradović  
**Procena terapijskog efekta hiperbarične oksigenacije i eritropoetina u lečenju hronične srčane insuficijencije primenom perfuzione scintigrafije miokarda G-SPECT metodom**  
2009;66(5):399-402.

Leposava Sekulović, Slobodan Sekulović, Goran Kronja  
**Efekti ligature rano otkrivenih insuficijentnih perforantnih vena nogu kao uzročnika varikoznog sindroma**  
2009;66(6):449-52.

Siniša Ristić, Ružica Kozomara, Snježana Medenica, Zvezdana Rajkovača  
**Mogućnost primene savremenih vizualizacionih tehnika u istraživanjima moždanih funkcija**  
2009;66(8):663-6.

Djordje M. Čulafić, Nebojša S. Lekić, Mirko D. Kerkez, Dragana D. Mijač  
**Liver actinomycosis mimicking liver tumour**  
2009;66(11):924-7.

Sanja Dugonjić, Boris Ajdinović, Snežana Cerović, Zoran Janković  
**Validity of dual tracer <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin and <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate subtraction parathyroidscintigraphy in patients with primary and secondary hyperparathyroidism**  
2009;66(12):949-54.

Miloš Duka, Branko Mihailović, Milan Miladinović, Aleksandar Janković, Biljana Vujičić  
**Evaluacija sistema za telemedicinsku dijagnostiku impaktiranih umnjaka**  
2009;66(12):985-91.

Zorica Lepšanović, Dejana Savić, Branka Tomanović  
**Pouzdanost primene Cobas Amplicor PCR testa za detekciju Mycobacterium tuberculosis iz respiratornih i nerespatornih uzoraka**  
2009;66(12):992-7.

## TERAPIJSKE PROCEDURE

Aleksandar Đurović, Dejan Miljković, Zorica Brdareski, Aleksandra Plavšić, Miodrag Jevtić  
**Pulse low-intensity electromagnetic field as prophylaxis of heterotopic ossification in patients with traumatic spinal cord injury**  
2009;66(1):22-8.

Uroš Zoranović, Miodrag Jevtić, Milan Jovanović, Dragan Pucar, Milica Čizmić  
**Komparativna analiza perfuzije tkiva donjih ekstremiteta metodom perfuzione scintigrafije nakon hiperbarične oksigenacije i lumbalne simpatektomije**  
2009;66(7):563-70.

Slobodan Čulafić, Novak Lakićević, Miodrag Mihajlović, Dara Stefanović, Milan Spaić  
**Stenting simptomatske visokogradusne stenoze bazilarne arterije**  
2009;66(9):744-8.

Mirna Djurić, Djordje Považan, Slobodan Puškar, Nada Čemerlić-Adjić, Dušan Škrbić  
**Embolizacija bronhijalnih arterija kao terapija izbora masivnih hemoptizija kod bronhiektazija**  
2009;66(9):749-53.

Ksenija Bošković, Snežana Todorović-Tomašević, Nada Naumović, Mirko Grajić, Aleksandar Knežević  
**The quality of life of lumbar radiculopathy patients under conservative treatment**  
2009;66(10):807-12.



Zoran Lazić, Marija Bubalo, Aleksandra Petković-Ćurčin, Miloš Duka, Branko Mihajlović  
**Terapijska primena plazme bogate trombocitima u oralnoj hirurgiji**  
2009;66(10):821-6.

Branislav Stefanović, Branislava Stefanović, Srdjan Mijatović, Dejan Radenković, Nada Popović, Ana Šijački, Vesna Lačković  
**Use of recombinant factor VIIa in the treatment of massive retroperitoneal bleeding due to severe necrotizing pancreatitis**  
2009;66(11):928-32.

## ANESTEZIJA I ANALGEZIJA

Nedo Čutura, Vesna Soldo, Aleksandar Ćurković, Branko Tomović, Tanja Mitrović  
**Uticaj epiduralne anestezije na prvo i drugo porođajno doba i na novorođenče**  
2009;66(4):319-22.

Nevena Kalezić, Radoje Milosavljević, Ivan Paunović, Vladan Živaljević, Aleksandar Diklić, Danica Matić, Branislava Ivanović, Vojislava Nešković  
**The incidence of difficult intubation in 2 000 patients undergoing thyroid surgery – a single center experience**  
2009;66(5):377-82.

Biljana Stošić, Miroslav Stojanović, Radmilo Janković, Milan Radojković, Nebojša Ignjatović  
**Uticaj tehnika anestezije na oporavak bolesnika kod laparoskopske holecistektomije**  
2009;66(6):421-6.

## OPERATIVNE HIRURŠKE PROCEDURE

Darko Mirković, Nebojša Stanković, Miodrag Jevtić, Miroslav Mitrović, Milan Jovanović  
**Mezotrijalni šant kod Budd – Chiari sindroma**  
2009;66(1):69-72.

Jefta Kozarski, Svetlana Vesanović, Zoran Bogdanović  
**Anatomsko-histološke karakteristike vagine rekonstruisane metodom McIndoe**  
2009;66(2):107-12.

Slobodan Radulović, Aleksandra Vuksanović, Dragica Milenković-Petronić, Božo Vavić  
**Do stone size and impaction influence therapeutic approach to proximal ureteral stones?**  
2009;66(2):129-34.

Stojković Ivica, Stevanović Dragan  
**Long-term indwelling double-J stents: bulky kidney and urinary bladder calculosis, spontaneous intraperitoneal perforation of the kidney and peritonitis as a result of “forgotten” double-J stent**  
2009;66(3):242-4.

Jelena Jeremić, Živorad Nikolić, Lazar Drčić, Aleksandar Petrović, Katarina Jeremić, Vladimir Todorović  
**Primena slobodnog radijalnog podlaktnog režnja u rekonstrukciji ekstraoralnih defekata glave i vrata**  
2009;66(4):290-4.

Marijan Novaković, Ivanka Baralić, Nenad Stepić, Milica Rajović, Vladimir Stojiljković  
**Denonvilliers' advancement flap in congenital alar rim defects correction**  
2009;66(5):403-6.

Milan Višnjic, Predrag Kovačević, Ljiljana Paunković, Goran Đorđević, Dragana Buđevac, Aleksandar Višnjic  
**Rekonstrukcija dojke posle amputacije zbog karcinoma**  
2009;66(6):427-34.

Ivica Medenica, Aleksandar Radunović, **Dragan Madžarac**, Miodrag Zorić, Dubravko Bokonjić, Bratislav Stojković  
**Artroskopski nalaz ramenog zgloba nakon iščašenja**  
2009;66(7):517-21.

Vladimir Pažin, Svetlana Dragojević, Željko Miković, Milan Đukić, Snežana Rakić, Jelena Marinković, Dejan Filimonović, Barbara Damnjanović-Pažin  
**The value of sentinel lymphadenectomy in radical operative treatment of cervical cancer**  
2009;66(7):539-44.

Olivera Tarabar, Ljiljana Tukić, Dragana Stamatović, Bela Balint, Marija Elez, Gordana Ostojić, Željka Tatomirović, Slobodan Marjanović  
**Autologa transplantacija matičnih ćelija hematopoeze u lečenju Hodgkinove bolesti**  
2009;66(7):571-6.

Nebojša Stojanović, Ivan Stefanović, Saša Randjelović, Rade Mitić, Petar Bošnjaković, Dragan Stojanov  
**Presence of anatomical variations of the circle of Willis in patients undergoing surgical treatment for ruptured intracranial aneurysms**  
2009;66(9):711-7.

Jelena Nikolić, Zlata Janjić  
**Specifičnosti poljoprivrednog traumatizma šake**  
2009;66(10):802-6.

Mirjana Krotin, Miljko Ristić, Marija Zdravković, Danica Popović-Lisulov, Jovica Saponjski, Svetomir Putnik  
**Large saphenous venous graft aneurysm mimicking atypical mediastinal mass**  
2009;66(11):920-3.

Dušan Marić, Dejan Madić, Dušica Marić, Milan Stanković, Miroslav Smajić  
**Hernija prednjeg tibijalnog mišića – rekonstrukcija periost patch plastikom**  
2009;66(12):1015-18.

## STOMATOLOGIJA

Stevo Matijević, Zoran Lazić, Zorka Nonković  
**Klinička efikasnost ampicilina u lečenju akutnih dentogenih apscesa**  
2009;66(2):123-28.

Milena Kostić, Nebojša Krunic, Ljubiša Nikolić, Vesna Nikolić, Stevo Najman, Jelena Kocić  
**Određivanje količine rezidualnog monomera u pojedinim akrilatima za bazu proteze i mogućnosti njegove redukcije**  
2009;66(3):223-7.

Ivica Stančić, Ljiljana Tihaček Šojić, Aleksandra Jelenković  
**Srpska verzija indeksa „Oral Health Impact Profile” (OHIP-14) u sklopu merenja kvaliteta života bolesnika starijeg životnog doba**  
2009;66(7):511-6.

Stevo Matijević, Zoran Lazić, Nada Kuljić-Kapulica, Zorka Nonković  
**Empirical antimicrobial therapy of acute dentoalveolar abscess**  
2009;66(7):544-50.

Nenad Nedeljković, Branislav Glišić, Evgenija Marković, Ivana Šćepan, Zorana Stamenković  
**Ortodontska terapija kod bolesnice sa malokluzijom klase II odeljenja 2 i završenim rastom pomoću Herbst aparata**  
2009;66(10):840-4.

Olivera Tričković-Janjić, Tatjana Cvetković, Mirjana Apostolović, Draginja Kojović, Ljiljana Kstadinović, Marija Igić, Dušan Šurdilović

**Analiza aktivnosti enzima i nivoa malondialdehida u pljuvački dece sa gingivitisom**

2009;66(11):892-6.

Julija Radojčić, Tatjana Tanić, Zorica Blažej

**Priprema palatinalnog RB opturatora kod bebe sa izolovanim rascepom nepca**

2009;66(11):914-9.

## PSIHIJARIJA I PSIHOLOGIJA

### MENTALNI POREMEĆAJI

Aleksandar A. Jovanović, Dušica Lečić Toševski, Maja Ivković, Aleksandar Damjanović, Miroslava Jašović Gašić

**Predicting violence in veterans with posttraumatic stress disorder**

2009;66(1):13-21.

## BIOLOŠKE NAUKE

### GENETIKA

Mirjana Kovač, Ljiljana Rakićević, Aleksandar Maslač, Dragica Radojković

**Uticaj polimorfizma c.-1639G>A VKORC1 gena na terapijski odgovor u toku primene oralnih antikoagulanasa**

2009;66(8):617-22.

### FIZIOLOGIJA KARDIOVASKULARNOG I RESPIRATORNOG SISTEMA

Marija Polovina, Tatjana Potpara, Vojislav Giga, Miodrag Ostojić

**Značajna heterogenost vremena nastanka vazodilatacije zavisne od endotela kod zdravih osoba sa i bez koronarnih faktora rizika**

2009;66(10):813-20.

### FIZIOLOGIJA OKA, MIŠIĆNO-SKEL. I NERVNOG SISTEMA

Snežana Pešić, Vladimir Jakovljević, Dejan Čubrilo, Vladimir Živković, Vladimir Jorga, Vujadin Mujović, Biljana Stojimirović

**Evaluacija oksidativnog statusa kod vrhunskih sportista-karatista u procesu treninga**

2009;66(7):551-5.

### HUMANISTIČKE OBLASTI (ISTOR. UMETNOSTI, LITERATURA)

Zvonko Magić

**The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009**

2009;66(11):861-2.

### INFORMATIKA

Silva Dobrić

**Bez publikovanja nema nauke**

2009;66(3):189-92.

**ZDRAVSTVENA ZAŠTITA****UPRAVLJANJE ZDRAVSTVENIM SLUŽBAMA**

Nenad Biorac, Mihajlo Jakovljević, Danka Stefanović, Saša Perović, Slobodan Janković

**Procena troškova lečenja diabetes mellitus-a tip 2 u Republici Srbiji**

2009;66(4):271-6.

**KVALITET, PRISTUP I PROCENE ZDRAV. ZAŠTITE**

Dragana Milutinović, Verica Milovanović, Miroslava Pjević, Mirjana Martinov-Cvejin, Tomislav Cigić

**Assessment of quality of care in acute postoperative pain management**

2009;66(2):156-62.

Silva Dobrić

**Svetski dan zdravlja 2009 – Spasi živote. Učini bolnice bezbednim u vanrednim situacijama**

2009;66(4):263-4.

**ISTORIJA MEDICINE**

Silva Dobrić

**U susret jubilejima**

2009;66(1):5-8.

Milan B. Potić, Ivan M. Ignjatović

**Dva veka urološke endoskopije**

2009;66(2):169-72.

Rade R. Babić

**Povodom 155 godina od rođenja Mihajla Idvorskog Pupina**

2009;66(5):407-10.

Mile Ignjatović

**Medicina u Rembrantovim delima**

2009;66(6):491-500.

Silva Dobrić

**Šezdesetpeti rođendan Vojnosanitetskog pregleda**

2009;(9):687-94.

Igor Meljnikov, Branka Radojčić, Slobodan Grebeldinger, Biljana Lučić-Prostran, Nikola Radojčić

**Istorijat hirurškog lečenja apendicitisa**

2009;66(10):845-50.

**RATNA MEDICINA****KADAR**

Ljubodrag Popović

**Prilog poznavanju rešavanja statusa sanitetskog osoblja u vojsci Srbije**

2009;66(3):249-52.

Rade R. Babić, Miško Živić, Gordana Stanković Babić

**Sanitetski pukovnik dr Dragutin S. Petković, prvi upravnik Pasterovog zavoda u Nišu**

2009;66(9):763-7.

**SANITETSKE JEDINICE I USTANOVE**

Elizabeta Ristanović

**Vojnomedicinska akademija: 165 godina tradicije i napretka**

2009;66(3):183-8.

Aleksandar S. Nedok

**Osnivanje i počeci rada prve vojne bolnice u Beogradu**

2009;66(3):245-8.

Aleksandar S. Nedok

**Ruska sanitetska pomoć Srbiji u njenim oslobodilačkim i odbrambenim ratovima XIX i ranog XX veka (1804–1917. godine)**

2009;66(7):587-96.

Veljko Todorović

**Jubilej za poštovanje: 170 godina sanitetske službe Vojske Srbije**

2009;66(8):609-11.

**PREVENTIVNA MEDICINA**

Miodrag Stojanović, Dijana Mušović, Zoran Milošević, Dragana Nikić, Miodrag Vučić,

Aleksandar Višnjić, Miroslav Vidanović

**Razvoj preventivne delatnosti u Nišu i na jugu Srbije sa posebnom ulogom Kraljevskog vojnog Pasterovog zavoda, prvog na Balkanu**

2009;66(8):675-8.

**FIZIOLOGIJA, POMORSKA I VAZDUHOPLOVNA MEDICINA**

Sonja Radaković, Jelena Marić, Maja Šurbatović, Nađa Vasiljević, Mladen Milivojević

**Uticaj aklimatizacije na promene koncentracija enzima u serumu vojnika izloženih toplotnom stresu usled fizičkog napora**

2009;66(5):359-64.

Aleksandra Jovelić, Slavica Rađen, Zoran Hajduković, Tibor Čanji

**Povezanost nivoa C-reaktivnog proteina i prekliničke karotidne arterioskleroze kod vojnih pilota**

2009;66(6):465-72.



## INDEKS AUTORA

Ač Nikolić Eržebet	705	Bogdanović Andrija	738
Aćimović Ljubiša	909	Bogdanović Zoran	107
Aćimović Slobodan	39	Bojanić Nebojša	303
Aćimović Svetlana	39	Bojanić Novica	851
Agbaba Nikola	193	Bojanić Vladmila	851
Ajdinović Boris	949	Bojanić Zoran	851
Akoglu Bora	482	Bojanović Aleksandar	611
Aleksić Aleksandra	556	Bojanović Mila	611
Aleksić Jelena	556	Bojović-Jović Dragana	57
Aleksić P. Željka	779	Bokonjić Dubravko	49, 117, 517
Aleksić Z. Aleksandar	779	Bokun Radojka	527
Andrić Filipović Snežana	353	Boričić Ivan	199
Andrić Vukašin	353	Borlja Jelena	556
Andrijević Ilija	1010	Bošković Ksenija	807
Angelkov Lazar	667	Bošnjaković Petar	711
Antić Slobodan	973	Božić Marija	283
Antić Snežana	307	Božinović Nenad	218, 365
Antić Vladimir	733	Branković Branko	295
Apostolović Mirjana	892	Brdareski Zorica	22
Apostolović Svetlana	218, 365	Bročić Miroslav	440
Arandelović Mirjana	212	Bubalo Marija	821
Arandjelović Aleksandra	887	Bubanj Maja	966
Arsić Biljana	57	Buđevac Dragana	427
Arsić-Komljenović Gordana	833	Čanji Tibor	465
Ašanin Milika	333	Čaparević Zorica	313, 459, 695
Babić Gordana	477	Čelić Vera	313, 695
Babić R. Rade	407, 763	Čemerikić Martinović Vesna	738
Babić Tatjana	522	Čemerlić-Adjić Nada	749
Bakić-Čelić Vera	459	Cerović Snežana	440, 583, 949
Baletić Nenad	583	Cerović Vesna	979
Balint Bela	117, 571, 998	Cigić Tomislav	156
Balj Svetlana	388	Cikota Bojana	328
Baralić Ivanka	403	Ciobanu D. Laura	1019
Basić Marin	66	Ćirić Slobodan	163
Baškot Branislav	193, 399, 998	Čizmić Milica	563
Batranović Uroš	1010	Čolović Nataša	63
Beljin Vera	383	Ćosić Zoran	313, 459, 695
Benedeto-Stojanov Daniela	724	Čubrilo Dejan	551
Bilanović Dragoljub	135	Ćulafić M. Djordje	924
Biorac Nenad	271, 556	Ćulafić Slobodan	744
Bjelaković Goran	724	Cupara M. Snežana	53
Blažej Zorica	914	Ćurković Aleksandar	319, 635

Čutura Neđo	319, 635, 830	Grubor Nikica	63
Cvetković Gordana	149	Grujić Miodrag	887
Cvetković Tatjana	892	Grujić Vera	705
Cvetković-Matić Danica	333	Gvojić Alisa	577
Čvorović Ljiljana	35	Gvozdrenović Eleonora	629
Đaković Zorana	671	Gvozdrenović S. Branislav	797
Damjanović Aleksandar	13	Hajduković Zoran	465
Damjanović Goran	265	Hegeman Stefan	35
Damjanović-Pažin Barbara	539	Hentova-Senčanić Paraskeva	283, 487
Delić Dragan	199	Igić Marija	892
Đerić Dragoslava	35	Ignjatović Ljiljana	117
Diklić Aleksandar	377	Ignjatović M. Ivan	169
Dimitrijević Milovan	383	Ignjatović Mile	491
Đinđić Boris	44, 265	Ignjatović Nebojša	295, 421
Divac Nevena	233	Ignjatović Zora	729
Djenić Nebojša	724, 851	Igrutinović Zoran	881
Djindjić Boris	966	Ilić Ivan	277
Djurić Dušan	797	Ilić Milena	277, 313, 459, 695, 868
Djurić Mirna	749	Ilić Stevan	265
Dobrić Silva	5,189,263,687	Ilić Vesna	149, 328
Dokić Ljubiša	629	Ivanović Branislava	333, 377
Dopudja Marija	998	Ivica Stojković	242
Đorđe Marina	313	Ivković Maja	13
Đorđević Biljana	651	Jačević Vesna	141
Đorđević Goran	228, 427	Jaković Ljubomir	738
Đorđević Snežana	141, 347	Jakovljević Mihajlo	271
Doronjski Aleksandra	863	Jakovljević Vladimir	551
Dragašević Nataša	9	Janićijević-Hudomal Snežana	833
Dragnić Nataša	705	Janjić Aleksandar	303
Dragojević Ilija	371	Janjić Zlata	802
Dragojević Svetlana	539	Janković Aleksandar	985
Dragović Tamara	166	Janković Borisav	827
Drašković-Pavlović Biljana	117	Janković Janko	534
Drčić Lazar	290	Janković M. Slobodan	53, 556
Drulović Jelena	203, 645	Janković Radmilo	421
Dugonjić Sanja	395, 949	Janković Slobodan	271, 639
Dujić P. Mirjana	729	Janković Zoran	395, 949
Duka Miloš	821, 985	Janošević Ljiljana	353
Đukanović Boško	667	Jašović Gašić Miroslava	13, 233
Đukanović Nina	328	Jelenković Aleksandra	511
Đukić Milan	539	Jelić Marija	265
Đukić Vojko	383	Jeremić Jelena	290
Dulović Olga	629	Jeremić Katarina	290
Đurić Gordana	29	Jeremić Miroslav	295
Đurović Aleksandar	22	Ješić Snežana	473
Džoljić Eleonora	29	Jevtić Miodrag	22, 69, 563, 833
Elez Marija	571	Jorga Vladimir	551
Fabri Milotka	754	Jovanović A. Aleksandar	13
Faust Dominik	482	Jovanović Aleksandar	233
Filimonović Dejan	539	Jovanović Dragan	117, 166, 238
Folić Marko	556	Jovanović Dragana	797, 876
Garalejić Eliana	57	Jovanović Maja	791
Giga Vojislav	813	Jovanović Milan	69, 295, 563
Gligić Branko	193, 998	Jovanović Predrag	487, 955
Glišić Branislav	840	Jovanović Svetlana	577
Grajić Mirko	807	Jovelić Aleksandra	465, 754
Grđinić Aleksandra	328	Jović J. Miljan	779
Grebeldinger Slobodan	388, 845	Jović Nebojša	440

Jovičić Milentijević Maja	66	Lončarević Olivera	39
Jović-Stošić Jasmina	141, 477, 758	Lučić-Prostran Biljana	845
Jung Robert	998	Lukač Damir	754
Jurčević Ružica	667	Madić Dejan	1015
Kalezić Nevena	333	Madžarac Dragan	517
Kalezić Nevena	377	Magić Zvonko	149, 328, 861
Karličić Vukoica	39, 149	Maglajlić-Djukić Svjetlana	827
Katić Vuka	277, 295 623, 955	Majstorović Ivana	328
Kerkez D. Mirko	924	Maksimović Jadranka	534
Kesić Ljiljana	435	Mančev Zorica	44
Kilibarda Vesna	141, 347	Marić Dušan	1015
Kisić Bojana	371	Marić Jelena	359
Kisić Tepavčević Darija	645	Marina Đorđe	459, 695
Knežević Aleksandar	807	Marinković Jelena	534, 539
Knežević Jasmina	881	Marjanović Ivan	283, 577
Kocić Branislava	307, 522	Marjanović Slobodan	571
Kocić Jelena	223	Marković Evgenija	840
Kocić Sanja	881	Marković Olivera	738
Kojić Dejan	667	Marković Vujica	283, 577
Kojičić Marija	1010	Marković-Denić Ljiljana	868
Kojović Draginja	892	Martinov Cvejina Mirjana	156, 705
Konstantinović Ljiljana	791	Maslač Aleksandar	617
Kontić Đorđe	283	Matić Danica	377
Kostadinović Ljiljana	892	Matić Dragan	333
Kostić Jelena	203	Matijašević Jovan	1010
Kostić Marina	556	Matijević Stevo	123, 544
Kostić Milena	223	Matunović Radomir	238
Kostić Nada	313, 459, 695	Medenica Ivica	517
Kostić Tomislav	218, 365	Medenica Snježana	663
Kostić Velimir	791	Meljnikov Igor	388, 845
Kostić Vladimir	9, 29	Mićić Sava	303
Kovač Mirjana	617	Mihailović Branko	821, 975
Kovačević Branka	863	Mihailović Dragan	435
Kovačević Dragana	283, 577	Mihajlović Ivana	556
Kovačević Predrag	228, 427, 657	Mihajlović Miodrag	744
Kovačević Tatjana	657	Mihaljević Biljana	738
Kovačević Zoran	117, 166, 238	Mijač D. Dragana	924
Kozarski Jefta	107	Mijailović M. Zdravko	1005
Kozomara Ružica	440, 663	Mijatović Jovanović Vesna	705
Krasić Dragan	955	Mijatović Srdjan	928
Kronja Goran	449	Mijušković Mirjana	117
Krotin Mirjana	718, 920	Mikić Dragan	833
Krstić Miljan	277, 955	Miković Željko	539
Krstić Vera	283, 577	Miladinović Milan	975
Krunić Nebojša	223	Milenković - Petronić Dragica	129
Kuljić-Kapulica Nada	419, 544	Milentijević Maja	277
Lačković Ana	928	Miletić M. Goran	904
Lakićević Novak	744	Milić Dragan	218, 365
Lazić Srđan	947	Milić Nataša	718
Lazić Zoran	123, 544, 821	Milić Rade	149
Lečić Toševski Dušica	13, 233	Miličić Branislava	44
Lekić S. Nebojša	924	Milisavljević S. Slobodan	909
Lepšanović Zorica	992	Milivojević Milorad	979
Lilić Goran	651	Milivojević Mladen	359
Lilić Vekoslav	651	Miljić Predrag	328
Ljubić Aleksandar	733	Miljković Dejan	22
Ljubić Vesna	113	Miljković-Selimović Biljana	49, 522
Ljubičić Aleksandar	207	Miljuš Dragan	473



Milojević Milanko	207	Paunović Ivan	377
Miloradović Vladimir	897	Pavičević Ljubomir	35
Milosavljević Radoje	377	Pavlović Milorad	629
Milosavljević Z. Miloš	909	Pavlović Predrag	323
Milošević Branko	629	Pavlović Svetlana	163
Milošević Zoran	675	Pavlović Vesna	863
Milovanović Verica	156	Pažin Vladimir	539
Milović Vladan	482	Pekmezović Tatjana	9, 203, 645
Milutinović Dragana	156	Pečić Biljana	313, 695
Minić Predrag	827	Perić Aleksandar	207, 695
Mirić Dijana	371	Perišić Zoran	218, 365
Mirković Darko	69	Perović Saša	271, 639
Mirtsou-Fidani Vassiliki	785	Peruničić Jovanović Maja	738
Mitić Rade	711	Pešić Gordana	44
Mitov M. Vladimir	779	Pešić Snežana	551
Mitov Vladimir	218	Pešut P. Dragica	1019
Mitrović Lj. Slobodanka	909	Petković-Čurčin Aleksandra	821
Mitrović Miroslav	69	Petrić Aleksandra	651
Mitrović Tanja	319	Petrović Aleksandar	66, 290
Mitrović Vladimir	453	Petrović Branislav	212
Mitrović-Perišić Nataša	93	Petrović Dejan	897
Mladenović Bojan	724	Petrović Igor	9
Mrvić A. Stanko	909	Petrović Jasmina	307
Mujović Nebojša	887	Petrović Maja	487
Mujović Vujadin	551	Petrović Marijana	166, 238
Mušović Dijana	675	Petrović Marina	876
Nagorni Aleksandar	623, 724	Petrović Vladan	383
Najman Stevo	223	Pjević Miroslava	156
Naumović Nada	807	Plavec Goran	39, 149
Nedeljković Nenad	840	Plavšić Aleksandra	22
Nedok S Aleksandar	245, 587	Pobor Marta	754
Nešić Vladimir	473	Polovina Marija	813
Nešić Zorica	199, 233	Polovina Miodrag	887
Nešković Vojislava	377	Popović Lidija	791
Nikić Dragana	212, 675	Popović Ljubodrag	249
Nikolić Jelena	802	Popović Nada	928
Nikolić Ljubiša	223	Popović Nataša	629
Nikolić Maja	212	Popović Zoran	395
Nikolić Marko	863	Popović-Lisulov Danica	920
Nikolić Svetlana	629	Pop-Trajković Sonja	733
Nikolić Vesna	223	Poskurica Mileta	897
Nikolić Živorad	290	Potić B. Milan	169
Nitsas Vassilios	785	Potpara Tatjana	813, 887
Nonković Zorka	123, 544	Potrebić Olivera	141, 758
Novaković Marijan	403	Považan Djordje	749, 1010
Novković Dobrivoje	149	Prekajski Niveska	827
Obradović Radmila	435	Probst Rudolf	35
Obradović Slobodan	193, 328, 399, 998	Prostran Milica	199, 233
Obrenčević Katarina	117	Pucar Dragan	395, 563
Opalić Jasna	113	Puškar Slobodan	749
Orozović Vjekoslav	193	Putnik Svetomir	920
Ostojić Gordana	117, 571	Rabrenović Milorad	238
Ostojić Miodrag	328, 813, 887	Rabrenović Violeta	117, 238
Paović Jelena	961	Radaković Sonja	359
Paović Predrag	961	Rađen Slavica	465
Papaioannidou Paraskevi	785	Radenković Dejan	928
Paunić Zoran	117	Radičević Goran	435
Paunković Ljiljana	427	Radojčić Branka	388, 845

Radojčić Nikola	845	Škrbić Dušan	749
Radojević Milorad	117	Smajić Miroslav	1015
Radojičić Julija	914	Soldo Vesna	319, 635, 830
Radojković Dragica	617	Sotirović Jelena	207
Radojković Ivan	695	Spaić Milan	744
Radojković Jana	459, 695	Spasić Mirjana	966
Radojković Milan	421	Spasojević Slobodan	863
Radosavljević Marija	556	Stajić Zoran	1005
Radovanović Mina	328	Stamatović Dragana	571
Radovanović R. Milan	904	Stamenković Emina	323
Radovanović S. Mirjana	904	Stamenković Ivanka	623
Radovanović-Dinić Biljana	623	Stamenković Zorana	840
Radović Nada	577	Stančić Ivica	511
Radulac Mišel	758	Stanković Babić Gordana	763
Radulović Slobodan	129	Stanković Milan	1015
Radunović Aleksandar	517	Stanković Nebojša	69, 833
Radunović Nebojša	113	Stanković Saša	435
Rafajlovski Sašo	193, 998	Stanković Zora	701
Rajkovača Zvezdana	663	Stanojević Dragana	365
Rajović Milica	403	Stanojević Goran	295
Rakić Snežana	539	Stanojević Zorica	651
Rakićević Ljiljana	617	Stefanova Elka	203
Raković Sladana	556	Stefanović Aleksandar	113
Rančić Nataša	212	Stefanović Branislav	928
Randelović Gordana	307	Stefanović Branislava	928
Randelović Pavle	277	Stefanović Danka	271
Randelović Tomislav	135, 718	Stefanović Dara	744
Randjelović Saša	711	Stefanović Ivan	711
Ranko Raičević	777	Stefanović-Stoimenov Nataša	556
Ranković Goran	44, 966	Stepić Nenad	403
Ratkov Isidora	534	Stevanović Dragan	242
Resan Mirko	979	Stevanović Goran	629
Ristanović Elizabeta	183, 833	Stevanović Ivan	556
Ristić Gordana	482	Stojanov Dragan	711, 724
Ristić Ljiljana	522	Stojanov Vesna	333
Ristić Miljko	718, 920	Stojanović Dušica	453
Ristić Siniša	663	Stojanović Miodrag	295, 675
Ristić Velibor	667	Stojanović Miroslav	295, 421
Ristić-Angelkov Anđelka	193	Stojanović Nadežda	881
Romanović Radoslav	998	Stojanović Nebojša	711
Rusović Zoran	998	Stojanović Radan	233
Ružič Maja	754	Stojanović Tomislav	347
Šalinger Martinović Sonja	218, 365	Stojanović Vladimir	453
Sandra Tepić	399	Stojiljković Vladimir	403
Saponjski Jovica	920	Stojimirović Biljana	551, 897
Savić Dejana	992	Stojković Bratislav	517
Savić Radojica	863	Stolić Aleksandra	371
Savić Todorka	44, 966	Stošić Biljana	421
Šćepan Ivana	840	Stošić Srboljub	440
Šegrt Zoran	141	Stošić-Divjak Svetlana	473
Sekulović Leposava	449	Šurbatović Maja	359
Sekulović Slobodan	449	Šurđilović Dušan	892
Šijački Ana	928	Suvajdžić Nada	63
Simić Dragan	333	Svetel Marina	9, 29
Simović M. Aleksandra	881	Svetlana Kvrgić	705
Šipetić Sandra	473, 534	Svirtlih Neda	199
Sjeničić Goran	833	Tadić Jelena	166, 758
Škodrić Trifunović Vesna	797	Tambur Zoran	49

Tanić Tatjana	914	Vidanović Miroslav	218, 675
Tarabar Olivera	571	Višnjic Aleksandar	427
Tatomirović Željka	149, 527, 571	Višnjic Aleksandar	453, 657, 675
Tavčioski Dragan	323	Višnjic Milan	228, 427, 657
Terzić Tatjana	63	Vlajinac Hristina	473
Tešić Danka	556	Vlajković Marina	657
Tihaček Šojić Ljiljana	511	Vojvodić Danilo	328
Todorović Kosta	435	Vrbić Miodrag	791
Todorović Veljko	477, 609	Vučić Miodrag	675
Todorović Vladimir	290	Vučinić Slavica	141, 758
Todorović Zoran	233	Vučković Ivica	611
Todorović-Tomašević Snežana	807	Vučković Radosava	556
Tomanović Branka	992	Vujadinović Miroslav	909
Tomašević Miloje	365	Vujičić Biljana	985
Tomić Ilija	39, 149, 876	Vujisić-Tešić Bosiljka	887
Tomović Branko	319	Vukajlović Dejan	667
Tomović Maja	671	Vukašinović Bokun Zorana	527
Tomović Milosav	667	Vukčević-Perković Nataša	141
Tošković Borislav	135	Vukelić-Marković Slobodanka	440
Travar Sonja	705	Vukomanović-Đurđević Biserka	583
Trenkić Božinović Marija	487, 955	Vukosavljević Miroslav	961, 979
Trenkić Milan	733	Vuković Ivan	303
Tričković-Janjić Olivera	892	Vuković Jelena	39, 671
Trifunović Gordana	998	Vuksanović Aleksandar	303
Trifunović Zoran	998	Vuksanović Aleksandra	129
Tukić Ljiljana	571	Zdravković Darko	135, 718
Turjačanin - Pantelić Drenka	57	Zdravković Marija	135, 718, 920
Ugrinović Aleksandar	353	Živadinović Radomir	651
Vasić Milan	9	Živaljević Vladan	377
Vasiljević Nada	359	Živić Miško	763, 966
Vavić Božo	129	Živković Miodrag	399
Vavić Neven	117	Živković Sladana	163
Veličković Ljubinka	277	Živković Vladimir	551
Veličković-Radovanović Radmila	307	Živković-Marinkov Emilija	611
Vesanović Svetlana	107	Zoranović Uroš	563
Veselinović Dragan	611, 955	Žorić Lepša	371, 487
Vesić Sonja	671	Zorić Miodrag	517
Vesna Stojanović	863	Žunić Miodrag	797



## INDEKS DESKRIPTORA

A. BRACHIALIS	813	APENDEKTOMIJA	845
A. CAROTIS COMMUNIS	465	APENDICITIS	845
ABO SISTEM	117	APGAR SKALA	319
ABORTUS, SPONTANI	57	APSCES, PERIAPIKALNI	123, 544
ADENOZIN	193	ARTERIJE, BRONHIJALNE	749
AGRESIVNOST	13	ARTERIJE, OKLUZIVNE BOLESTI	563
AKLIMATIZACIJA	359	ARTERIOSKLEROZA	323, 465, 897
AKRILATI	223	ARTERIOVENSKE MALFORMACIJE	583
AKTINOMIKOZA	924	ARTROSKOPIJA	517
AKUSTIČKA IMPEDANCA, TESTOVI	353	ASPIRIN	328
AKUTNI KORONARNI SINDROM	218	ASTMA	39
ALBENDAZOL	833	ASTROCITOM	830
ALKOHOL, PIJENJE	453	BASILARIS	744
AMENOREJA	107	BEHČETOV SINDROM	959
AMILOIDOZA	482	BENZODIAZEPINI	141
AMNIOCENTEZA	113	BESNILO	675
AMOKSICILIN	544	BIOPSIJA	66, 482
AMPICILIN	123	BOL, POSTOPERATIVNI	156
ANAFILAKSIJA	333	BOLESNICI	797
ANALGETICI	156	BOLEST, PROGRESIJA	440
ANATOMIJA	491, 711	BOLESTI	977
ANESTEZIJA, EPIDURALNA	319	BOLNICE, VOJNE	245
ANESTEZIJA, INHALACIONA	421	BOTULINSKI TOKSINI	9
ANESTEZIJA, INTRAVENSKA	421	BRONHIEKTAZIJE	749
ANESTEZIJA, PERIOD BUĐENJA	421	BRUGADA SINDROM	667
ANEURIZMA, INTRAKRANIJALNA	711	BUBREG	639
ANEURIZMA, KORONARNA	920	BUBREG, AKUTNA INSUFICIJENCIJA	863
ANEURIZMA, RUPTURA	711	BUBREG, BOLESTI	163
ANGIOLIMFOIDNA HIPERPLAZIJA SA EOZINOFILIJOM	66	BUBREG, MULTICISTIČNI, DISPLASTIČNI	733
ANGIOPLASTIKA, BALONSKA	744	CAMPYLOBACTER	49
ANGIOPLASTIKA, TRANSLUMENSKA, PERKUTANA, KORONARNA	328	CEFALOSPORINI	544, 785
ANOMALIJE	711	CEFAZOLIN	785
ANOMALIJE, MULTIPLE	107	CEFTAZIDIM	785
ANTIAGREGACIONA SREDSTVA	328	ČELIJA, DIFERENCIJACIJA	527
ANTIBIOTICI	49, 123, 307, 785, 868	CENE I ANALIZA CENA	556, 639
ANTIGEN, KI-67	277, 738	CENTRALNI NERVNI SISTEM	876
ANTIGENI, CD	63	CEREBROVASKULARNI POREMEĆAJI	887
ANTIKOAGULANSI	617	CILAZAPRIL	904
ANTITELA	117	CISTE	163
ANTITELA, MONOKLONSKA	827	CITOLOGIJA	527
AORTOKORONARNO PREMOŠĆAVANJE	920	CITOLOŠKE TEHNIKE	651
		C-REAKTIVNI PROTEIN	465
		CREVA, PSEUDOOPSTRUKCIJA	238

DECA	388, 827, 892	FAKTOR VIIA	928
DEFIBRILATORI	667	FAKTORI PREDISPOZICIJE	887
DEMIJELINIZACIONE BOLESTI	203	FAKTORI RIZIKA	44, 313, 323, 453, 635, 701, 705, 797 813, 868
DENTICIJA, STALNA	892		897, 971
DERMATOMIOZITIS	671	FARMAKOEPIDEMIOLOGIJA	233
DEZOKSIHOLNA KISELINA	482	FARMAKOPEJE	53
DIJABETES MELITUS	971	FETUS	733
DIJABETES MELITUS, INSULIN		FETUS, ZRELOST ORGANA	113
NEZAVISNI	271,459, 964	FIBRILACIJA PRETKOMORA	887
DIJABETES MELITUS, INSULIN-ZAVISNI	729	FILODNI TUMOR	277
DIJABETESNA RETINO-PATIJA	729	FITOTERAPIJA	53
DIJAGNOSTIČKE GREŠKE	577	FLEBOGRAFIJA	449
DIJAGNOSTIČKE TEHNIKE, OFTALMOLOŠKE	283	FLUMAZENIL	141
DIJAGNOSTIČKE TEHNIKE, RADIOIZOTOPSKE	228	GASTROEZOFAGUSNI REFLUKS	383
DIJAGNOSTIČKO SNIMANJE	663	GASTROSKOPIJA	383
DIJAGNOSTIKA, PRENATALNA	733	GASTROSTOMIJA	671
DIJAGNOZA	29, 35, 39, 66, 69, 135, 163, 166, 238, 277, 295, 383, 487, 577, 651, 671, 744, 749, 758, 830, 845, 897, 909, 920, 959, 1003, 1013	GENI, BCL-2	738
DIJAGNOZA, DIFERENCIJALNA	29, 66, 238 383, 577, 754, 920, 924, 953, 1008	GENI, ERBB-2	277
PROGNOZA	779	GENI, RAS	149
DIJALIZA	639, 758	GINGIVITIS	892
DIJAREJA	522	GLAUKOM	283, 487
DIKVAT	477	GLAVA I VRAT, NEOPLAZME	290
DILTIAZEM	904	GLIKEMIJSKI INDEKS	212
DIPIRIDAMOL	193	GOJAZNOST	453, 705, 977
DISANJE, VEŠTAČKO	758	GRAFT, ODBACIVANJE	117
DISEKCIJA	657	GRAFT, PREŽIVLJAVANJE	117
DISFUNKCIJA LEVE KOMORE	996	GRANULOM, PLAZMOCELULARNI	924
DISTONIČKI POREMEĆAJI	29	GREJVSOVA BOLEST	779
DOBUTAMIN	193	GRLIĆ MATERICE, DISPLAZIJA	651
DOJKA, NEOPLAZME	228, 277, 427, 527	GRLIĆ MATERICE, NEOPLAZME	539, 651
DUŽICA, BOLESTI	487	GUTANJE, POREMEĆAJI	671
EHINOKOKOZA JETRE	833	HEMODIJALIZA	897
EHOKARDIOGRAFIJA	667, 718	HEMOPTIZIJE	749
EKSPIRATORNI VOLUMEN, FORSIRANI	39	HEMORAGIJSKA GROZNICA SA BUBREŽNIM SINDROMOM	166
ELEKTROKARDIOGRAFIJA	399, 667	HEPATITIS B	199
ELEKTROMAGNETNA POLJA	22	HEPATITIS C, HRONIČNI	791
ELEKTROSTIMULATOR SRCA	365	HERBICIDI	758
EMBOLIZACIJA, TERAPIJSKA	749	HIDROKSIMETILGLUTARIL-COA	
ENDOSKOPIJA	129, 169, 207	REDUKTAZE, INHIBITORI	964
ENDOTEL KRVNIH SUDOVA	813	HIPERBARIČKA OKSIGENACIJA	399, 563
ENDOTEL	323	HIPERGLIKEMIJA	971
ENZIMI	359, 892	HIPERLIPIDEMIJA	313
EOZINOFILIJA	66	HIPERMETROPIJA	977
EPIDEMIOLOGIJA	534	HIPERPARATIREOIDIZAM	947
ERGOMETRIJA	193	HIPERSENZIBILNOST, RESPIRATORNA	39
EUSTAHIJEVA TUBA	353	HIPERTENZIJA	313, 453 695, 971
EVALUACIONA STUDIJA	223	HIPERTENZIJA, OKULARNA	283
FAKTOR RASTA, TROMBOCITNI	821	HIPOGLIKEMICI	271
FAKTOR VA	69	HIRURGIJA DIGESTIVNOG SISTEMA, PROCEDURE	295, 845, 928
		HIRURGIJA	491
		HIRURGIJA, GINEKOLOŠKA, PROCEDURE	
		LEČENJE, ISHOD	57
		HIRURGIJA, KARDIOVASKULARNA PROCEDURE	920
		HIRURGIJA, OPERATIVNE PROCEDURE	377

HIRURGIJA, ORALNA, PROCEDURE	123, 983	KERATOMILEUSIS, LASER IN SITU	977
HIRURGIJA, OTORINOLARINGOLOŠKA PROCEDURE	207, 583	KIČMA	909
HIRURGIJA, REKONSTRUKTIVNA, PROCEDURE	107, 290, 403, 427 802	KIČMENA MOŽDINA, POVREDE	22
HIRURGIJA, UROLOŠKA, PROCEDURE	388	KLASIFIKACIJA	163
HIRURŠKI INSTRUMENTI	169, 319	KLASIFIKACIONI INDEKSI	377
HISTEREKTOMIJA	539	KOAGULACIJA LASEROM	729
HISTOCITHEMIJA	623	KOLENO	1017
HISTOLOGIJA	63, 527, 953	KOLON, NEOPLAZME	295
HODŽKINOVA BOLEST	571	KOLOREKTALNE NEOPLAZME	135, 295, 623
HOLANDIJA	491	KOLPOSKOPIJA	651
HOLECISTEKTOMIJA, LAPAROSKOPSKA	421	KOMORBIDITET	718
HOLESTAZA	482	KONTROLA KVALITETA	53, 156
HOLESTEROL	313, 695	KORONARNA BOLEST	44, 193 813, 897
HOSPITALIZACIJA, DUŽINA	868		964, 971
HROMATOGRAFIJA, TEČNA, POD VP	347	KORONARNA RESTENOZA	328
HRONIČNA INSUFICIJENCIJA	639	KOST, GUSTINA	821
IMPLANTATI, STOMATOLOŠKI	821	KOST, RAZVOJ	821
IMUNIZACIJA, PASIVNA	827	KOSTI	395
IMUNOHISTOHEMIJA	63, 66, 482, 583 909, 953	KOŽA, NEOPLAZME	657
		KRV, KOAGULACIJA	323
		KRVARENJE	218, 928
IMUNSKI FAKTORI	556	KRVNE GRUPE, NEPODUDARANJE	117
INCIDENCA	473	KVALITET ŽIVOTA	511, 645, 718, 807
INFARKT MIOKARDA	218, 323, 333, 477, 996, 1003	KVALITET, KONTROLA	307
		LAKTAT DEHIDROGENAZA	996
INFEKCIJA	395, 827	LAMIVUDINE	199
INFEKCIJA, INTRAHOSPITALNA	868	LAPAROSKOPIJA	57, 845
INSULIN	271	LAPAROTOMIJA	57
INTERFERON ALFA-2A	791	LARINGITIS	383
INTRAOKULARNI PRITISAK	577	LARINGOSKOPIJA	383
INTRAOPERATIVNE KOMPLIKACIJE	377	LEČENJE	35, 129 207, 295, 307, 611, 729, 763, 830, 845, 897, 909, 924, 1013
INTUBACIJA, ENDOTRAHEJNA	377		
ISHRANA, ENTERALNA	671	LEČENJE KOMBINOVANJEM	
ISHRANA, PROCENA	212	ANTINEOPLASTIKA, PROTOKOLI	149, 738, 876
ISTORIJA MEDICINE	169, 491, 675, 763, 845	LEČENJE LEKOVIMA	29, 123, 303, 435, 758
ISTORIJA, 19. VEK	245, 587	LEČENJE VEŽBANJEM	44
ISTORIJA, 20. VEK	587	LEČENJE, ISHOD	29, 35, 44, 69, 107 129, 166, 199, 207, 218, 290, 295, 328, 388, 427, 435, 556, 571, 611, 629, 671, 729, 744, 749, 758, 791, 840, 845, 996, 1008, 1013
ISTORIJA, XIX VEK	407		
ISTORIJA, XX VEK	407	LEČENJE, KONZERVATIVNO	807
IZOHINOLINI	833	LEČENJE, URGENTNO	904
JEDNJAK I ŽELUDAC, VARIKSI	724	LECITINI	113
JEDNJAK, NEOPLAZME	534	LEGIONARSKA BOLEST	1008
JETRA, AKUTNA INFUKCIJA	199	LEKARI	249, 763
JETRA, BOLESTI	724	LEKOVI, KLINIČKO ISPITIVANJE	53
JETRA, CIROZA	724	LEKOVI, KOMBINACIJE	904
JETRA, NEOPLAZME	924	LEKOVI, KORIŠĆENJE	233, 307, 617
JUGOSLAVIJA	245	LEKOVI, ODNOS DOZA-REAKCIJA	617
KAMENCI, URETERALNI	129	LEKOVI, REZISTENCIJA	49, 328
KAMPILOBAKTER INFEKCIJE	522	LEKOVI, REZISTENCIJA BAKTERIJA	307, 522
KARBAMAZEPIN	347	LEKOVI, REZISTENCIJA	
KARBOPLATIN	303	MIKROORGANIZAMA	785
KARCINOM	611	LEKOVI, TOKSIČNOST	833
KARCINOM, SKVAMOCELULARNI	440		
KARDIOVASKULARNE BOLESTI	313, 453, 1003		
KATARAKTA	371		
KATETERIZACIJA URINARNOG TRAKTA	868		

LEUKEMIJA, MIJELOCITNA, AKUTNA	571		228,295
LEVODOPA	29	NEPCE, RASCEP	914
LIGIRANJE	449	NEPLODNOST, ŽENE	57
LIHEN PLANUS, ORALNI	435	NEURODEGENERATIVNE BOLESTI	9
LIMFNE ŽLEZDE	66	NEUROHIRURŠKE PROCEDURE	909
LIMFNI ČVOROVI, STRAŽARSKI, BIOPSIJA		NEUROPSIHOLOŠKI TESTOVI	203
	228, 539, 657	NEUROTOKSIČNOST, SINDROMI	758
LIMFOM, B-ĆELIJE	738	N-METIL-3,4-METILENDOKISAMFETAMIN	487
LIMFOM, MALT	953	NOGA	449, 563
LIMFOMI	295	NOS	353
LIPIDI	371	NOS, BOLESTI	353
LIPOPROTEINI, LDL	695	NOS, KONHE	583
LITOTRISIJA	129	NOS, STEČENE DEFORMACIJE	403
LJUDI	49,522	NOVOROĐENČE	635, 914
LUPUS, ERITEMATOZNI I, SISTEMSKE	238, 959	NOVOROĐENČE, ASFIKSIJA	881
MAGNETNA REZONANCA, SNIMANJE	663	NOVOROĐENČE, PREVREMENO	863
MAKSILARNI SINUS	207	ODRASLE OSOBE	66, 833
MALOKLUZIJA II KLASA	833	OKSIDOREDUKTAZE	695, 459
MALONDIALDEHID	371	OLFAKCIJA, POREMEĆAJI	203
MASOVNO ISPITIVANJE	1003	OPTURATORI, PALATINALNI	914
MAST ĆELIJE	277	ORGANOTEHNECIJUMSKA JEDINJENJA	
MATERICA	635		395, 657, 947
MEDICINA	587	ORHIEKTOMIJA	303
MEDICINA, FIZIKALNA	22	ORTODONTSKI APARATI, FUNKCIONALNI	833
MEDICINA, KLINIČKA	959	ORTOPEDSKE PROCEDURE	1013
MEDICINA, PREVENTIVNA	675	OSETLJIVOST I SPECIFIČNOST	395, 947,
MEDICINA, SPORTSKA	551		983, 990
MEDICINA, VOJNA	249, 675 763,	OSIFIKACIJA, PATOLOŠKA	22
MEDIJASTINUM, NEOPLAZME	909	OSTEOGENEZA	821
MELANOM	657	PACOVI	141
MENINGITIS, MENINGOKOKNI	629	PANKREATITIS	928
METILENSKO PLAVILO	657	PAPILLOMAVIRUS, HUMANI	651
METILMETAKRILATI	223	PARAMYXOVIRIDAE	827
METOPROLOL	904	PARATIREOIDNE ŽLEZDE, BOLESTI	947
MIKROBIOLOŠKE TEHNIKE	544	PARATIREOIDNI HORMONI	947
MIKROHIRURGIJA	290	PARKINSONOVA BOLEST	9
MIOKARD, ISHEMIJA	212, 881	PERIKARDITIS	629
MIOKARD, REVASKULARIZACIJA	718	PERIODONCIJUM	892
MIOPIJA	977	PERITONITIS	242
MIOZITIS	671	PEROKSIDAZE	371
MOKRAĆNA BEŠIKA, KALKULOZA	242	PILOTI, VOJNI	465
MORTALITET	534	PLATINA, JEDINJENJA	149
MOTORNA AKTIVNOST	323	PLAZMA BOGATA TROMBOCITIMA	821
MOZAK	477, 663	PLAZMAFEREZA	117
MOZAK, NEOPLAZME	830	PLAZMINOGEN, AKTIVATOR, TKIVNI	218
MUCINI	623	PLJUVAČKA	347, 892
MUKOKELA	207	PLUĆA	113
MULTIPLA SKLEROZA	203, 556, 645, 959	PLUĆA, NESITNOĆELIJSKI KARCINOM	
MUTACIJA	29		149, 876
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS	990	PNEUMONIJA	347, 629, 892, 1008
NAPOR, FIZIČKI	359	PODLAKTICA	290
NARKOTICI	791	POL	377, 797, 964
NAZOFARINKS, NEOPLAZME	473	POLIMERAZA, REAKCIJA LANACA	990
NEFRITIS, LUPOZNI	238	POLIMORFIZAM, GENETIČKI	617
NEFROLITIJAZA	242	POLJOPRIVREDA	802
NEOPLAZME, LIMFNE METASTAZE	539	POPULACIJA, EPIDEMIOLOŠKO	
NEOPLAZME, METASTAZE	876	ISPITIVANJE GRUPA	473
NEOPLAZME, ODREĐIVANJE STADIJUMA		POREMEĆAJI IZAZVANI SUPSTANCAMA	487

POROĐAJ	57, 319, 635, 830	SPIROMETRIJA	39, 313
PORTOSISTEMSKI ŠANT, HIRURŠKI	69	SPLENEKTOMIJA	63
POSTOPERATIVNE KOMPLIKACIJE	920	SPORT	1003
POSTOPERATIVNI PERIOD	421,718	SRBIJA	271, 473, 511, 522, 556, 587, 675, 705, 763, 868
PREDNJI KOMPARTMENT SINDROM	1013	SRCE, BLOK	365
PREOPERATIVNA PRIPREMA	377, 718	SRCE, INSUFICIJENCIJA	365, 399
PREVALENCA	629 705	STENTOVI	242, 328, 744
PREVENTIVNO-MEDICINSKA ZAŠTITA	827	STENTOVI OBLOŽENI LEKOM	328
PREŽIVLJAVANJE	863	STREPTOKINAZA	218
PREŽIVLJAVANJE, ANALIZA	135, 295, 571	STRES, OKSIDATIVNI	459, 551
PROGNOZA	135, 149, 163, 303, 365 399, 403, 440, 527, 539 724, 738	STRESNI POREMEĆAJI, POSTTRAUMATSKI	13
PROPAFENON	667	STUDENTI MEDICINE	453
PRVI SVETSKI RAT	763	STUDIJE, PROSPEKTIVNE	113
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	785	ŠVANOM	909
PSIHOTROPNI LEKOVI	233	TELEKOMUNIKACIJE	407
PUŠENJE	453, 797, 971	TELEMEDICINA	983
RABDOMIOLIZA	754	TELESNA MASA, INDEKS	705
RADIKULITIS	807	TEOFILIN	141
RADIOLOGIJA	407	TESTIS, NEOPLAZME	303
RADIORECEPTORSKI ESEJI	779	TESTOVI, PROGNOСТИČKA VREDNOST	13
RADIOTERAPIJA	876	TIREOIDNA ŽLEZDA	377
RAME	517	TOMOGRAFIJA, KOMPJUTERIZOVANA, EMISIONA	663
RAT	587	TOMOGRAFIJA, KOMPJUTERIZOVANA, EMISIONA, JEDNOFOTONSKA	399 663
RECEPTORI, ESTROGENSKI	277	ERITROPOETIN	399
RECEPTORI, PROGESTERONSKI	277	TONOMETRIJA, OČNA	577
REGENERACIJA	996	TOPLOTNI STRES	359
RESPIRATORNA FUNKCIJA, TESTOVI	39	TRANSPLANTACIJA BUBREGA	117
RESPIRATORNI DISTRES SINDROM		TRANSPLANTACIJA HEMATOPOEZNIH MATIČNIH ČELIJA	571
ODRASLIH	1008	TRANSPLANTACIJA MATIČNIH ČELIJA	996
RESPIRATORNI ZNACI I SIMPTOMI	39	TRANSPLANTACIJA, AUTOLOGNA	571
RETROPERITONEALNI PROSTOR	928	TREATMENT OUTCOME	199
REŽNJEVI, HIRURŠKI	290, 403, 427	TRIGLICERIDI	695
RIBAVIRIN	791	TROMBOCITI, AGREGACIJA	323
RIZIK, PROCENA	13, 212, 733	TROMBOEMBOLIJA	887
ROŽNJAČA	977	TROMBOZA, HEPATIČKE VENE	69
RUMUNIJA	1017	TROPONIN I	881
RUPTURA	635	TROŠKOVI I ANALIZA TROŠKOVA	271
RUSIJA	587	TROVANJE	141, 477, 758, 904
ŠAKA, POVREDE	802	TRUDNOĆA	57, 830
SAMOPROCENA, PROGRAMI	156	TRUDNOĆA, RAZVOJ FETUSA	113
SARKOIDOZA	959	TUBERKULOZA PLUĆA	797
SAZNAVANJE, POREMEĆAJI	203	TUBERKULOZA, OSTEOARTIKULARNA	1017
SCINTIGRAFIJA	193, 395, 563, 947	UGLJENI HIDRATI	212
SEPSA	629	UJEDI I UBODI INSEKATA	333
SERUM	347, 359	ULTRASONOGRAFIJA, DOPLER	365
SESTRINSTVO	156	ULTRAZVUK	449, 465
SIJALOREJA	9	UMNJACI	983
SIMPATEKTOMIJA	563	UNAKRSNO ISPITIVANJE	868
SINOVITIS	1017	UPITNICI	212, 511, 639, 645, 724, 807
SJEGRENOV SINDROM	953	URETEROSKOPIJA	388
SLAVNE LIČNOSTI	491	UROGENITALNI POREMEĆAJI	733
SLEZINA, NEOPLAZME	63	UROLITIJAZA	129
SLOBODNI RADIKALI	551	UROLOGIJA	169
SLUH, SENZORNONERVNI GUBITAK	35		
SMRT, IZNENADNA, SRČANA	1003		
SOCIJALNI FAKTORI	705		



USTA, NEOPLAZME	435, 440	VEZIKOURETERALNI REFLUKS	388, 733
USTA, ZDRAVLJE	511	VID, ISPITIVANJE	977
UVEITIS	701	VID, OSLABLJENI	701
UVO, NEOPLAZME	611	VILISOV ARTERIJSKI PRSTEN	711
V. SAPHENA	920	VOJNICI	359
VAGINA	107	VRAT	66
VAGINALNI BRISEVI	651	ZAKONODAVSTVO	53
VAKCINE	675	ZAPALJENJE	353
VASKULARNI ENDOTELNI FAKTORI		ZAPALJENJE, MEDIJATORI	44
RASTA	440	ZBRINJAVANJE RANJENIH I BOLESNIH	587
VASKULITIS, RETINALNI	959	ZDRAVSTVENA ZAŠTITA	156
VAZODILATACIJA	813	ZGLOB, NESTABILNOST	517
VELE, VARIKOZNE	449	ZGLOBOVI	395
VERTEBROBAZILARNA INSUFICIJENCIJA	744	ŽIVOTNO DOBA, FAKTORI	797
VETERANI, RATNI	13	ZLOUPOTREBA SUPSTANCI,	791
VETERINA	49	ZUB, EKSTRAKCIJA	544
VEŽBANJE	313, 459, 551, 695, 754	ZUBNA PROTEZA	511
VEŽBANJE, TESTOVI	551	ZUBNA PROTEZA, BAZE	223

## UPUTSTVO AUTORIMA

Vojnosanitetski pregled (VSP) objavljuje radove koji ranije nisu nigde publikovani, niti predati za publikovanje redosledom koji određuje uređivački odbor. Uz rad, na posebnom listu, treba dostaviti: izjavu da rad do sada nije (ili je delimično) objavljen ili prihvaćen za štampu u drugom časopisu; potpise svih koautora; ime, tačnu adresu, brojeve telefona (fiksne, mobilne, faks), *e-mail* adresu, kao i kopiju dokaza o pretplati na časopis za sve autore (i koautore). Za objavljene radove VSP zadržava autorsko pravo.

Radove slati na adresu: Vojnosanitetski pregled Vojnomedicinska akademija, Institut za naučne informacije, Cmotravska 17, 11040 Beograd.

U VSP-u se objavljuju **uvodnici, originalni članci, prethodna ili kratka saopštenja**, revijski radovi tipa **opšteg pregleda, aktuelne teme ili metaanalize, kazuistika**, članci iz **istorije medicine**, lični stavovi, naručeni komentari, pisma uredništvu, izveštaji sa naučnih i stručnih skupova, prikazi knjiga, referati iz naučne i stručne literature i drugi prilozii.

Radove tipa opšteg pregleda Uredništvo će prihvatiti samo ukoliko autori navođenjem najmanje 5 autocitata potvrde da su eksperti u oblasti o kojoj pišu.

Radovi se objavljuju na srpskom ili engleskom jeziku sa apstraktima na srpskom i engleskom, za radove tipa originalnih članaka, prethodnih ili kratkih saopštenja, metaanalize i kazuistike. Odabrani članci objavljuju se u celini na engleskom jeziku sa apstraktom na srpskom.

Rukopis se piše pomoću IBM-PC kompatibilnog računara, sa proredom 1,5. Štampa se na laserskom ili nekom drugom visokokvalitetnom štampaču, uredno i bez ispravki, na čistoj beloj hartiji formata A4, sa levom marginom od 4 cm. Koristiti font veličine 12, a načelno izbegavati upotrebu **bold** i *italic* slova, koja su rezervisana za podnaslove. Originalni članci, opšti pregledi i metaanalize ne smeju prelaziti 16 stranica (sa prilogima); aktuelne teme – osam, kazuistika – šest, prethodna saopštenja – pet, a pisma uredniku, izveštaji sa skupova i prikazi knjiga – dve stranice.

U celom radu obavezno je korišćenje međunarodnog sistema mera (SI) i standardnih međunarodno prihvaćenih termina.

Radove (tekst i grafičke priloge) treba slati na disketi i štampane u tri primerka (original i dve kopije). Autori konačnu verziju rukopisa i priloga prihvaćenih za publikovanje predaju u jednom štampanom primerku i na disketi od 3,5" (očišćenju od „virusa“) ili na kompaktnom disku. Za obradu teksta koristiti program **Word for Windows** verzije 97, 2000, XP ili 2003, a samo izuzetno i neki drugi. Za izradu grafičkih priloga koristiti standardne grafičke programe za **Windows**, poželjno iz programskog paketa **Microsoft Office (Excel, Word Graph)**. Kod kompjuterske izrade grafika izbegavati upotrebu boja i senčenja pozadine.

Prispeli radovi kao anonimni podležu uređivačkoj obradi i recenziji najmanje dva urednika/recenzenata. Primedbe i sugestije urednika/recenzenata dostavljaju se autoru radi konačnog oblikovanja. Otisak članka šalje se prvom autoru na korekturu, koji treba vratiti u roku od pet dana. Rukopisi radova prihvaćenih za štampu ne vraćaju se autoru.

### Priprema rada

Delovi rada su: **naslovna strana, apstrakt sa ključnim rečima, tekst i literatura.**

#### 1. Naslovna strana

a) Naslov treba da bude kratak, jasan i informativan i da odgovara sadržaju rada. Podnaslove treba izbegavati.

b) Ispisuju se puna imena i prezimena autora.

c) Navode se puni nazivi ustanove i organizacijske jedinice u kojima je rad obavljen i mesta u kojima se ustanove nalaze, sa jasnim obeležavanjem odakle je autor, koristeći standardne znake za fus-note.

#### 2. Apstrakt i ključne reči

Na drugoj stranici nalazi se strukturisani apstrakt sa naslovom rada. Kratkim rečenicama na srpskom i engleskom jeziku iznosi se **uvod i cilj** rada, osnovne procedure - **metode** (izbor ispitanika ili laboratorijskih životinja; metode posmatranja i analize), glavni nalazi - **rezultati** (konkretni podaci i njihova statistička značajnost) i glavni **zaključak**. Naglasiti nove i značajne aspekte studije ili zapažanja. Strukturisani apstrakt (**250** reči) ima podnaslove: *uvod/cilj, metode, rezultati i zaključak*. Za apstrakte na engleskom dozvoljeno je i do **450** reči. Strukturisani apstrakt je obavezan za metaanalize (istog obima kao i za originalne članke) i kazuistiku (do 150 reči, sa podnaslovima *uvod, prikaz slučaja i zaključak*). Ispod apstrakta, pod podnaslovom „Ključne reči“ predložiti 3–10 ključnih reči ili kratkih izraza koji oslikavaju sadržinu članka.

#### 3. Tekst članka

Tekst sadrži sledeća poglavlja: **uvod, metode, rezultate i diskusiju. Zaključak** može da bude posebno poglavlje ili se iznosi u poslednjem

pasusu diskusije. U **uvodu** ponovo napisati naslov rada, bez navođenja autora. Navesti hipotezu (ukoliko je ima) i ciljeve rada. Ukratko izneti razloge za studiju ili posmatranje. Navesti samo strogo relevantne podatke iz literature i ne iznositi opširna razmatranja o predmetu rada, kao ni podatke ili zaključke iz rada o kome se izveštava.

**Metode.** Jasno opisati izbor metoda posmatranja ili eksperimentalnih metoda (ispitanici ili eksperimentalne životinje, uključujući kontrolne). Identifikovati metode, aparaturu (ime i adresa proizvođača u zagradi) i proceduru, dovoljno detaljno da se drugim autorima omogući reprodukcija rezultata. Navesti podatke iz literature za uhodane metode, uključujući i statističke. Tačno identifikovati sve primenjene lekove i hemikalije, uključujući generičko ime, doze i načine davanja. Za ispitivanja na ljudima i životinjama navesti saglasnost etičkog komiteta.

**Rezultate** prikazati logičkim redosledom u tekstu, tabelama i ilustracijama. U tekstu naglasiti ili sumirati samo značajna zapažanja.

U **diskusiji** naglasiti nove i značajne aspekte studije i izvedene zaključke. Posmatranja dovesti u vezu sa drugim relevantnim studijama, u načelu iz poslednje tri godine, a samo izuzetno i starijim. Povezati zaključke sa ciljevima rada, ali izbegavati nesumnjive tvrdnje i one zaključke koje podaci iz rada ne podržavaju u potpunosti.

### Literatura

Literatura se u radu citira kao superskript, a popisuje rednim brojevima pod kojima se citat pojavljuje u tekstu. Navode se svi autori, ali ako broj prelazi šest, navodi se prvih šest i dodaje et al. Svi podaci o citiranoj literaturi moraju biti tačni. Literatura se u celini citira na engleskom jeziku, a iza naslova se navodi jezik članka u zagradi. Ne prihvata se citiranje apstrakata, sekundarnih publikacija, usmenih saopštenja, neobjavljenih radova, službenih i poverljivih dokumenata. Radovi koji su prihvaćeni za štampu, ali još nisu objavljeni, navode se uz dodatak „u štampi“. Rukopisi koji su predati, ali još nisu prihvaćeni za štampu, u tekstu se citiraju kao „neobjavljeni podaci“ (u zagradi). Podaci sa *Interneta* citiraju se uz navođenje datuma.

### Primeri oblika referenci:

*Durović BM.* Endothelial trauma in the surgery of cataract. Vojnosanit Pregl 2004; 61(5): 491–7. (Serbian)

*Balint B.* From the haemotherapy to the haemomodulation. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2001. (Serbian)

*Mladenović T, Kandolf L, Mijušković ŽP.* Lasers in dermatology. In: *Karadaglić D*, editor. Dermatology. Beograd: Vojnoizdavački zavod & Verzal Press; 2000. p. 1437–49. (Serbian)

*Christensen S, Oppacher F.* An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: *Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG*, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

*Aboud S.* Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6): [about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

### Tabele

Sve tabele štampaju se sa proredom 1,5 na posebnom listu hartije. Obeležavaju se arapskim brojevima, redosledom pojavljivanja, u desnom uglu (**Tabela 1**), a svakoj se daje kratak naslov. Objašnjenja se daju u fus-noti, ne u zaglavlju. Za fus-notu koristiti sledeće simbole ovim redosledom: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ... . Svaka tabela mora da se pomene u tekstu. Ako se koriste tuđi podaci, obavezno ih navesti kao i svaki drugi podatak iz literature.

### Ilustracije

Slikama se zovu svi oblici grafičkih priloga i predaju se u tri primerka i na disketi (CD). Fotografije treba da budu oštne, na glatkom i sjajnom papiru, do formata dopisnice. Slova, brojevi i simboli treba da su jasni i ujednačeni, a dovoljne veličine da prilikom umanjivanja budu čitljivi. Na svakoj slici treba na poleđini, tankom grafitnom olovkom, označiti broj slike, ime prvog autora i gornji kraj slike. Slike treba obeležiti brojevima, onim redom kojim se navode u tekstu (**Sl. 1; Sl. 2** itd.). Ukoliko je slika već negde objavljena, obavezno citirati izvor.

Legende za ilustracije pisati na posebnom listu hartije, koristeći arapske brojeve. Ukoliko se koriste simboli, strelice, brojevi ili slova za objašnjenje pojedinog dela ilustracije, svaki pojedinačno treba objasniti u legendi. Za fotomikrofografije navesti unutrašnju skalu i metod bojenja.

### Skraćenice i simboli

Koristiti samo standardne skraćenice, izuzev u naslovu i apstraktu. Pun naziv sa skraćenicom u zagradi treba dati kod prvog pominjanja u tekstu.

**Detaljno uputstvo može se dobiti u redakciji.**

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Vojnosanitetski pregljed (VSP) publishes only previously neither published nor submitted papers in any other journals in the order determined by the Editorial Board. The following should be enclosed with the manuscript: a statement that the paper has not been submitted or accepted for publication elsewhere; a consent signed by all the authors that the paper could be submitted; the name, exact address, phone number, and e-mail address of the first author and co-authors. VSP reserves all copyrights.

Papers should be sent to: Military Medical Academy, Institute for Scientific Information, Crnotravska 17, 11040 Belgrade, Serbia & Montenegro, for "Editorial Board of VSP."

VSP publishes: **editorials, original articles, short communications, reviews/meta-analyses, case reports**, from the **medical history** (general or military), personal views, invited comments, letters to the editor, reports from scientific meetings, book reviews, extensive abstracts of interesting articles from foreign language journals, and other contributions. Papers are published in Serbian or English with abstracts in both languages, and the selected ones fully in English for original articles, short communications, meta-analyses and case reports.

General review papers type will be accepted by the Editorial Board only if the authors prove themselves as the experts in the fields they write on by citing not less than 5 self-citations.

Papers should be written on IBM-compatible PC, using 12 pt font, and double spacing, and printed on the laser, or other high-quality printer without any corrections, on white bond paper ISO A4 (212×297 mm) with at least 4 cm left margin. **Bold** and *italic* letters should be avoided. Observational and experimental articles, reviews and meta-analyses, should not exceed 16 pages (including tables and illustrations); case reports – 6; short communications – 5; letters to the Editor, reports on scientific meetings and book reviews – 2.

All measurements should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI). Standard, internationally accepted terms should be used. Papers should be submitted on a diskette (CD) in triplicate (original and two copies).

**Authors** are requested to submit the final version of manuscript approved for publishing with tables and illustrations on a 3.5" virus free diskette or a CD. **MS Word for Windows** (97, 2000, XP, 2003) is recommended for word processing; other programs are to be used only exceptionally. Illustrations should be made using standard **Windows** programs. Avoid the use of colors in graphs.

Papers are reviewed anonymously by at least two editors and/or invited reviewers. Remarks and suggestions are sent to the author for final composition. Galley proofs are sent to the first author for corrections that should be returned within 5 days. Manuscripts accepted for publication are not being returned.

### Preparation of manuscript

Parts of the manuscript are: **Title page; Abstract with key words; Text; References.**

#### 1. Title page

- The title should be concise but informative. Subheadings should be avoided;
- full name of each author;
- name and place of department(s) and institution(s) of affiliation, clearly marked by standard footnote signs.

#### 2. Abstract and key words

The second page should carry a structured abstract with the title for original articles, metaanalyses and case reports. The abstract should state the purposes of the study or investigation, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals; observational and analytical methods), main findings (giving specific data and their statistical significance, if possible), and the principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations. **Structured** abstract should contain typical subtitles: *background/aim, methods, results and conclusion*. The abstract for metaanalyses and original papers should have up to 450 words, and up to 150 words for case reports (with subtitles *background, case report, conclusion*). Below the abstract authors should provide, and identify as such, 3–10 key words or short phrases that will assist indexers in cross-indexing the article and will be published with the abstract.

#### 3. Text

The text of original articles is divided into sections with the headings: **Introduction, Methods, Results, and Discussion**. Long articles may need subheadings within some sections to clarify their content.

In the **Introduction** repeat the title of the article, excluding the names of authors. State the purpose of the article and summarize the rationale for the study or observation. Give only strictly pertinent references and do not include data or conclusions from the work being reported.

**Methods.** Describe your selection of the observational or experimental subjects (patients or experimental animals, including controls) clearly. Identify the methods, apparatus (manufacturer's name and address in parentheses), and procedures in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. Give references to established methods, including statistical methods. Identify precisely all drugs and chemicals used, with generic name(s), dose(s), and route(s) of administration. State the approval of the Ethics Committee for the tests in humans and animals.

**Results** should be presented in logical sequence in the text, tables and illustrations. Emphasize or summarize only important observations.

**Discussion** is to emphasize the new and important aspects of the study and the conclusions that result from them. Relate the observations to other relevant studies. Link the conclusions with the goals of the study, but avoid unqualified statements and conclusions not completely supported by your data.

### References

References should be superscripted and numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. **The references must be verified by the author(s) against the original document.** List all authors, but if the number exceeds 6, give 6 followed by et al. Do not use abstracts, secondary publications, oral communications, unpublished papers, official and classified documents. References to papers accepted but not yet published should be designated as "in press". Information from manuscripts not yet accepted should be cited in the text as "unpublished observations". References are cited according to the **International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Ann Intern Med 1997; 126: 36–47. Updated October 2001.**

Examples of references:

*Jurhar-Pavlova M, Petlichkovski A, Trajkov D, Efinanska-Mladenovska O, Arsov T, Strezova A, et al.* Influence of the elevated ambient temperature on immunoglobulin G and immunoglobulin G subclasses in sera of Wistar rats. *Vojnosanit Pregl* 2003; 60(6): 657–612.

*DiMaio VJ.* Forensic Pathology. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2001.

*Blinder MA.* Anemia and Transfusion Therapy. In: Ahya NS, Flood K, Paranjothi S, editors. *The Washington Manual of Medical Therapeutics*, 30th edition. Boston: Lippincot, Williams and Wilkins; 2001. p. 413–428.

*Christensen S, Oppacher F.* An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: *Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG*, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3–5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182–91.

*Aboud S.* Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6): [about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

### Tables

Type each table double-spaced on a separate sheet. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text in the upper right corner (**Table 1**) and supply a brief title for each. Place explanatory matter in footnotes, using the following symbols, in this sequence: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ... . Each table has to be mentioned in the text. If you use data from another source, acknowledge fully.

### Illustrations

Figures are submitted in triplicate, and for the final version also on diskette/CD. Photos should be sharp, glossy black and white photographic prints, not larger than 203 × 254 mm. Letters, numbers, and symbols should be clear and even throughout and of sufficient size that when reduced for publication, each item will still be legible. Each figure should have a label on its back indicating the number of the figure, author's name, and top of the figure. If a figure has been published, acknowledge the original source.

Legends for illustrations are typed on a separate page, with arabic numerals corresponding to the illustrations. Identify and explain each one clearly in the legend symbols, arrows, numbers, or letters used to identify parts of the illustrations. Explain the internal scale and identify the method of staining in photomicrographs.

### Abbreviations and symbols

Use only standard abbreviations. Avoid abbreviations in the title and abstracts. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text.



**VOJNOSANITETSKI PREGLED**  
VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA  
Crnotravska 17, 11040 **Beograd, Srbija**  
Tel/Fax: +381 11 2669689  
[vmaini1@EUnetr.rs](mailto:vmaini1@EUnetr.rs)  
[vmavsp@hotmail.com](mailto:vmavsp@hotmail.com)

Časopis „Vojnosanitetski pregled“ izlazi godišnje u 12 brojeva. Godišnja pretplata za 2010. godinu iznosi: 4 000 dinara za građane Srbije, 8 000 dinara za ustanove iz Srbije i 150 € za strane državljanke i ustanove. Sredstva se uplaćuju na tekući račun Vojnomedicinske akademije Beograd kod Uprave za javna plaćanja u Beogradu broj: **840-941621-02 VMA (za Vojnosanitetski pregled ili za VSP), PIB 102116082**. Uplatnicu (dokaz o uplati) dostaviti lično ili poštom (pismom, faksom, *e-mail*-om). Za zaposlene u MO i Vojsci Srbije moguća je i pretplata u 12 mesečnih rata putem trajnog naloga, tj. „odbijanjem od plate“. Popunjen obrazac poslati na adresu VSP-a.

### PRIJAVA ZA PRETPLATU NA ČASOPIS „VOJNOSANITETSKI PREGLED“

Ime i prezime ili naziv ustanove	
Jedinstveni matični broj građana	
Poreski identifikacioni broj (PIB) za ustanove	
Mesto	
Ulica i broj	
Telefon / telefaks	
Pretplata na časopis „Vojnosanitetski pregled“ (zaokružiti):	
1. Lično. Dokaz o pretplati dostavljam uz ovu prijavu.	
2. Za pripadnike MO i Vojske Srbije: Dajem saglasnost da se prilikom isplate plata u Računovodstvenom centru MO iz mojih prinadležnosti obustavlja iznos mesečne rate (preplate).	
3. Virmanom po prijemu profakture.	
Datum _____	Potpis _____



**VOJNOSANITETSKI PREGLED**  
VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA  
Crnotravska 17, 11040 **Beograd, Srbija**  
Tel/Fax: +381 11 2669689  
[vmaini1@EUnetr.rs](mailto:vmaini1@EUnetr.rs)  
[vmavsp@hotmail.com](mailto:vmavsp@hotmail.com)

Časopis „Vojnosanitetski pregled“ izlazi godišnje u 12 brojeva. Godišnja pretplata za 2010. godinu iznosi: 4 000 dinara za građane Srbije, 8 000 dinara za ustanove iz Srbije i 150 € za strane državljanke i ustanove. Sredstva se uplaćuju na tekući račun Vojnomedicinske akademije Beograd kod Uprave za javna plaćanja u Beogradu broj: **840-941621-02 VMA (za Vojnosanitetski pregled ili za VSP), PIB 102116082**. Uplatnicu (dokaz o uplati) dostaviti lično ili poštom (pismom, faksom, *e-mail*-om). Za zaposlene u MO i Vojsci Srbije moguća je i pretplata u 12 mesečnih rata putem trajnog naloga, tj. „odbijanjem od plate“. Popunjen obrazac poslati na adresu VSP-a.

### PRIJAVA ZA PRETPLATU NA ČASOPIS „VOJNOSANITETSKI PREGLED“

Ime i prezime ili naziv ustanove	
Jedinstveni matični broj građana	
Poreski identifikacioni broj (PIB) za ustanove	
Mesto	
Ulica i broj	
Telefon / telefaks	
Pretplata na časopis „Vojnosanitetski pregled“ (zaokružiti):	
1. Lično. Dokaz o pretplati dostavljam uz ovu prijavu.	
2. Za pripadnike MO i Vojske Srbije: Dajem saglasnost da se prilikom isplate plata u Računovodstvenom centru MO iz mojih prinadležnosti obustavlja iznos mesečne rate (preplate).	
3. Virmanom po prijemu profakture.	
Datum _____	Potpis _____

