

ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

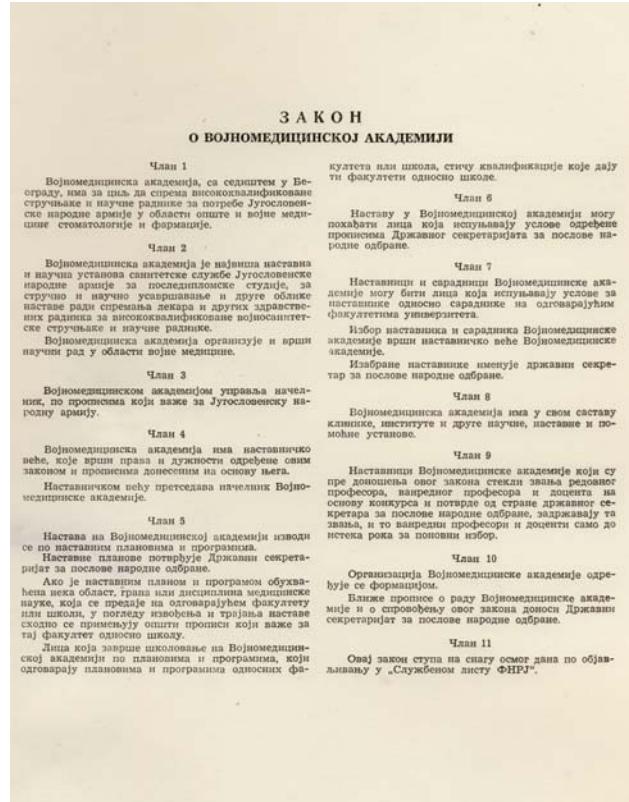
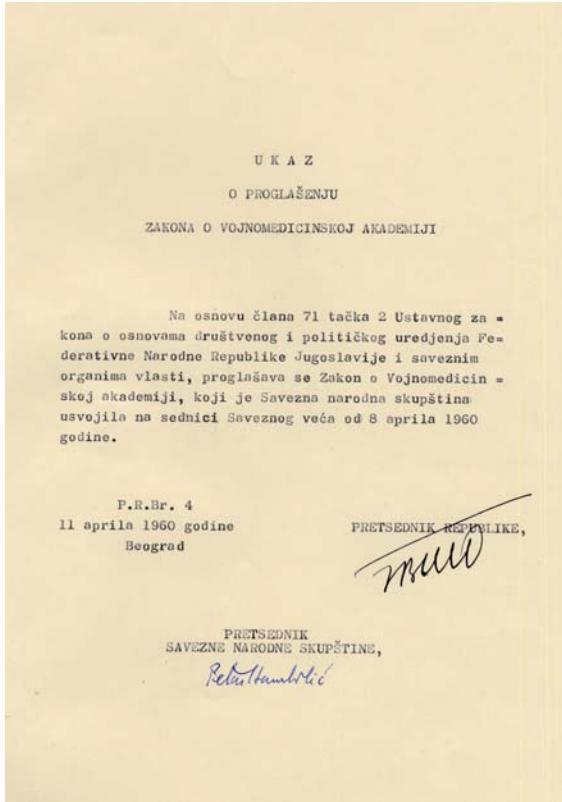


Часопис лекара и фармацевтица Војске Србије

Military Medical and Pharmaceutical Journal of Serbia

Vojnosanitetski pregled

Vojnosanit Pregl 2008 April vol. 65 (No. 4): pp. 265-336.



ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

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

Часопис наставља традицију *Војно-санитетског 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. dr Вељко Тодоровић, пук. (председник)

УРЕЂИВАЧКИ САВЕТ

проф. dr sc. med. Бранко Глигич, пук.
проф. dr sc. med. Миодраг Јевтић, генерал-мајор
др Мирослав Радовановић, пук.
проф. dr sc. med. Небојша Станковић, пук.
доц. dr sc. med. Вељко Тодоровић, пук.
доц. dr 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. Sheinkopf (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. dr sc. pharm. Силва Добрић

Уредници:

проф. dr sc. med. Бела Балинт
проф. dr sc. med. Дубравко Бокоњић
доц. dr sc. med. Драган Динчић, пук.
доц. dr sc. med. Бранка Ђуровић
проф. dr sc. med. Мирјана Животић-Вановић
проф. dr sc. med. Небојша Јовић, пук.
академик Владислав Кањућ
академик Владимир Костић
проф. dr sc. med. Ђоко Максић, пук.
доц. dr sc. med. Гордана Мандић-Гајић
проф. dr sc. stom. Марјан Марјановић, пук. у пензији
академик Миодраг Остојић
проф. dr sc. med. Јиљана Павлица
академик Сава Перовић
проф. dr sc. med. Предраг Пешко, FACS
проф. dr sc. med. Ранко Раичевић, пук.
проф. dr sc. med. Зоран Рогановић, потпук.
проф. dr sc. med. Војкан Станић, пук.
доц. dr sc. med. Дара Стефановић
проф. dr sc. stom. Љубомир Тодоровић
доц. dr sc. med. Снежана Џеровић
проф. dr sc. psych. Миланко Чабаркапа
академик Миодраг Чолић, пук.
академик Радоје Чоловић
проф. dr sc. med. Владислав Ђук
доц. dr sc. med. Весна Шульгић



Технички секретар уређивачког одбора
dr Маја Марковић

РЕДАКЦИЈА

mr sc. med. Соња Андрић-Кривокућа, dr Снежана Јанковић,
dr Маја Марковић

Технички уредник: Милан Перованић

Редактор за српски и енглески језик:
Драгана Мучибабић, проф.

Коректор: Саша Милошевић

Компјутерско-графичка обрада:
Светлана Стјајић, Весна Тотић, Јелена Васиљ

Адреса редакције: Војномедицинска академија, Институт за научне информације, Црнотравска 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: vmain1@EUnet.yu (главни и одговорни уредник) и vmain2@EUnet.yu (редакција).

Радове објављене у „Војносаниитетском прегледу“ индексирају: Index Medicus (Medline), Excerpta Medica (EMBASE), EBSCO, Biomedicina Serbia. Садржаје објављују Giornale di Medicine 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 Војносаниитетски преглед), ПИБ 102116082, или на девизни рачун код Народне банке број: 54104-ознака валуте-549. Годишња претплата: 3 000 динара за грађане Србије, 6 000 динара за установе из Србије и 100 € (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

Col. Assist. Prof. **Veljko Todorović**, MD. (Chairman)

EDITOR'S ADVISORY BOARD

Col. Assist. Prof. **Nikola Filipović**, MD, PhD

Col. Assoc. Prof. **Branko Gligić**, MD, PhD

Major-general, Assoc. Prof. **Miodrag Jevtić**, MD, PhD

Col. **Miroslav Radovanović**, MD

Col. Prof. **Nebojša Stanković**, MD, PhD

Col. 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

Assoc. Prof. **Silva Dobrić**, BPharm, PhD

Co-editors:

Prof. **Bela Balint**, MD, PhD

Assoc. Prof. **Dubravko Bokonjić**, MD, PhD

Assist. 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. Assoc. 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 Pavlića**, MD, PhD

Prof. **Sava Perović**, MD, PhD, MSAAS

Prof. **Predrag Peško**, MD, PhD, FACS

Col. Assoc. Prof. **Ranko Raičević**, MD, PhD

Lt. Col. Assoc. Prof. **Zoran Roganović**, MD, PhD

Col. Assoc. Prof. **Vojkan Stanić**, MD, PhD

Assist. Prof. **Dara Stefanović**, MD, PhD

Assist. 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

Technical editor

Milan Perovanović

Proof reading

Saša Milošević

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: vmaini1@EUnet.yu and vmaini2@EUnet.yu

Papers published in the *Vojnosanitetski pregled* are indexed in: Index Medicus (Medline), Excerpta Medica (EMBASE), EBSCO, Biomedicina Serbica. Contents are published in Giornale di Medicine 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 with Uprava za javna plaćanja in Belgrade. Giro Account No. 840-941621-02 – VMA (za *Vojnosanitetski pregled*), PIB 102116082 to the foreign currency account with Narodna banka No: 54104-currency-549. Subscription prices per year: individuals 3 000,00 Din, and institutions 6 000,00 Din in Serbia, and foreign subscribers 100€.



S A D R Ž A J / C O N T E N T S

UVODNIK / EDITORIAL

Elizabeta Ristanović

Povodom 164 godine postojanja Vojnomedicinske akademije

On 164th Anniversary of Military Medical Academy 269

ORIGINALNI ČLANCI / ORIGINAL ARTICLES

Gordana Mijović, Goran Lukić, Nebojša Jokmanović, Snežana Crnogorac, Nada Kuljić-Kapulica, Milan Gajić, Marija Kulauzov, Marina Bujko

Uticaj bakterijske vaginalne i cerviksne kolonizacije/infekcije na nastanak

prevremenog porođaja

Impact of vaginal and cervical colonisation/infection on preterm delivery 273

Dejan Vulović, Nenad Stepić

Značaj pravilnog inicijalnog lečenja srednje teških i teških opekotina

Importance of proper initial treatment of moderate and major burns 281

Dušica Mirković, Mirjana Antunović, Vesna Putić, Dragana Aleksić

Ispitivanje stabilnosti smeše za totalnu parenteralnu ishranu koja se priprema

u bolničkoj apoteci

Stability investigation of total parenteral nutrition admixture prepared in a hospital pharmacy 286

Aleksandra Vukomanović, Zoran Popović, Aleksandar Đurović, Ljiljana Krstić

The effects of short-term preoperative physical therapy and education on early functional recovery of patients younger than 70 undergoing total hip arthroplasty

Efekti kratkotrajne preoperativne fizikalne terapije i edukacije na rani funkcijiski oporavak bolesnika mlađih od 70 godina sa totalnom artroplastikom kuka 291

Boris Ajdinović, Ljiljana Jauković, Amira Peco-Antić, Sanja Dugonjić

Renal scintigraphy in infants with antenatally diagnosed renal pelvis dilatation

Scintigrafija bubrega kod odojčadi sa antenatalno dijagnostikovanom hidronefrozom 299

Biljana Miljković-Selimović, Zorica Lepšanović, Tatjana Babić,

Branislava Kocić, Gordana Ranđelović

Primena analize plazmidskog profila u identifikovanju epidemijskih sojeva

***Salmonella enterica* serotip Enteritidis**

Plasmid profile analysis in identification of epidemic strains of

Salmonella enterica serovar Enteritidis 303

AKTUELNE TEME / CURRENT TOPICS

Nataša Savić, Ljiljana Gojković-Bukarica

Produženi QT interval: genetska osnova i uticaj lekova

Long QT syndrome: genetic implications and drug influence 308

OPŠTI PREGLEDI / GENERAL REVIEWS

*Lepša Žorić, Natalija Kosanović-Jaković, Emina Čolak, Aleksandra Radosavljević,
Vesna Jakšić, Snežana Stević*

Oksidativni stres u sklopu faktora rizika od nastanka i razvoja senilne degeneracije makule

Oxidative stress in association with risk factors for the occurrence and development
of age-related macular degeneration 313

SEMINAR PRAKTIČNOG LEKARA / PRACTICAL ADVICE FOR PHYSICIANS

Tatjana Vulović, Gordana Đorđević

Principi reanimacije u zbrinjavanju povreda grudnog koša

Principles of reanimation in managing thoracic injuries 319

KAZUISTIKA / CASE REPORTS

Ljiljana Jauković, Boris Ajdinović, Ksenija Gardašević, Marija Dopuđa

 99m Tc-MDP bone scintigraphy in the diagnosis of stress fracture of the metatarsal bones mimicking oligoarthritis

Scintigrafija kosti primenom 99m Tc-MDP u dijagnostici stres frakture metatarzalnih kostiju koja liči na oligoartritis 325

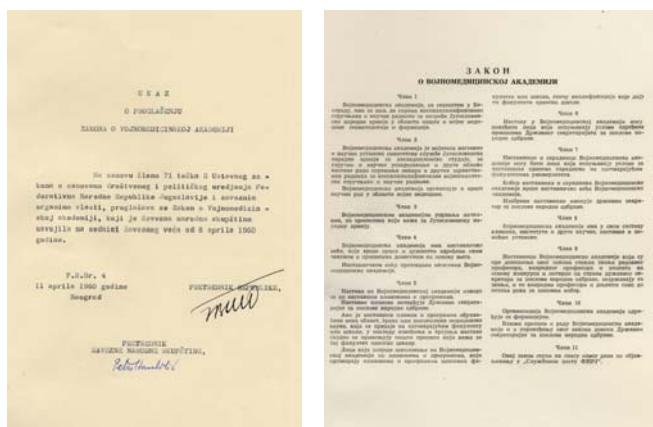
Slavko Knežević, Milenko Uglešić, Marjan Micev, Miodrag Krstić, Mirjana Stojković

Argon-plazma koagulacija kao primarni terapijski postupak u tretmanu flat adenoma duodenuma

Argon-plasma coagulation as a primary therapeutic method for the treatment of flat duodenal adenomas 328

IN MEMORIAM 331

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS 333



Pre 58 godina, u aprilu 1960, donesen je Zakon o Vojnomedicinskoj akademiji kojim je ona proglašena za najvišu stručnu, naučno-istraživačku i obrazovnu vojnosanitetsku instituciju u Državi.

levo – Účak o proglašenju Zakona o Vojnomedicinskoj akademiji; desno – Zakon o Vojnomedicinskoj akademiji (Službeni list FNRJ br. 15, od 13. aprila 1960)

In April 1960, 58 years ago, a law was passed proclaiming the Military Medical Academy the supreme professional, scientific and educational institution of the Medical Corps in the country

Left: A decree on passing the Law on the Military Medical Academy

Right: The Law on the Military Medical Academy (Official Journal FNRJ No 15 of 13 April, 1960)



Povodom 164 godine postojanja Vojnomedicinske akademije

On 164th Anniversary of Military Medical Academy

Elizabeta Ristanović

Vojnomedicinska akademija, Odeljenje za moral i odnose sa javnošću, Beograd

Istorijski razvoj Vojnomedicinske akademije

Istorijski početak Vojnomedicinske akademije (VMA) vezan je za period ponovnog uspostavljanja države srpskog naroda i njegove vojske nakon viševekovnog turskog rospstva. Prva preteča naše Vojnomedicinske akademije je Vojna bolnica, poznata kao Soldatski špitalj, osnovana 1836. godine, u doba vladavine knjaza Miloša Obrenovića, u beogradskoj Sava mali.

Dana 2. marta, odnosno 19. februara po Julijanskom kalendaru, 1844. godine, Ukazom kneza Aleksandra Karađorđevića, formirana je Centralna vojna bolnica, sa 120 bolesničkih mesta. Ovaj datum se, s pravom i ponosom, slavi kao Dan VMA.

Ova bolnica bila je svedok značajnih istorijskih događaja, a njen razvoj i stručno-specijalistički napredak bio je ubrzan. Na položaju upravnika nizala su se tada najpoznatija imena naše medicine.

Prostorni kapaciteti bolnice ubrzano su postali nedovoljni, pa je 1909. godine, na prostoru zapadnog Vračara u Beogradu sazidana i otpočela sa radom Opšta vojna bolnica sa 400 postelja i šest odeljenja. Zaposleni u ovoj bolnici bili su kad-

rovi sanitetske službe u oslobođilačkim ratovima srpskog naroda 1912–1918. godine.

Godine 1930. bolnica dobija naziv Glavna vojna bolnica, proširuje se na 780 postelja, organizaciono i kadrovski jača.

Lekari Glavne vojne bolnice predstavljali su, u značajnom delu, i utemeljivače Medicinskog fakulteta u Beogradu i tako ispunili još jedno veličanstveno delo za svoj narod i otadžbinu.

Kadrovi Glavne vojne bolnice bili su i nosioci velikih herojskih dela u lečenju ranjenih i bolesnih u partizanskim jedinicama.

Posle Drugog svetskog rata, aktima najviših organa vlasti bivše Jugoslavije, formira se Vojnomedicinska akademija, a posebnim zakonom iz aprila 1960. godine, VMA je definisana kao najviša vojno-zdravstvena, naučno-istraživačka usstanova i centar za poslediplomsko školovanje.

Stručni, naučni, edukativni, tehnološki i organizacijski razvoj VMA odvijao se sve vreme po najvišim medicinskim standardima.

Vojnomedicinska akademija i njeni pripadnici uvek su bili uz svoj narod i državu, baš kao i u vreme burnih 90-tih



**Sl. 1 – Nekad i sad: od Glavne vojne bolnice do današnje VMA
Isto – stara zgrada VMA na Vračaru; desno – novo zdanje VMA na Banjici**

godina. Danas, na evropskom putu Srbije, VMA je ponos i uzdanica svoje vojske i države.

Vojnomedicinska akademija danas: organizacija i kapaciteti

Vojnomedicinska akademija danas je vodeća ustanova u oblasti lečenja, preventivne medicine, farmacije, obrazovanja i naučno-istraživačkog rada na Balkanu, a i šire. Smeštena je u jednoj od najlepših zgrada Srbije i Balkana, u Beogradu, na Banjici (slika 1). U njoj se nalazi savremena oprema za sprovođenje medicinske i farmaceutske delatnosti, kao i svi drugi uslovi za vrhunski stručni i naučno-istraživački rad i kontinuirano obrazovanje domaćih i svetskih medicinskih stručnjaka.

Vojnomedicinska akademija danas ima 27 klinika, 17 instituta, moćan Dijagnostičko-poliklinički centar, Centar za dnevnu hirurgiju, Centar za kontrolu trovanja, Centar hitne pomoći i Centar za transplantaciju organa i kostne srži u kojima se sprovodi više od 5 000 različitih dijagnostičkih i terapijskih procedura, od najjednostavnijih do veoma složenih. Celokupnu aktivnost VMA podržava moćan, funkcionalan i pouzdan materijalno-tehnički sistem.

Ali ne čine ime i ugled ove ustanove ni veličanstveno zdanje, ni medicinska oprema, ni organizacija. Garant uspešnosti ovog zlatnog hrama zdravlja je kvalitet zaposlenih stručnjaka, njihova motivisanost i odnos prema poslu. U VMA danas stvara i radi 470 lekara, 40 stomatologa, 36 farmaceuta i 1 400 medicinskih tehničara svih profila. Početkom ove godine, nakon dužeg vremena, VMA je kadrovski ojačana. U VMA ponovo dolaze ne samo mladi talenti, već i najuglednija imena srpske medicine.

Nastavno-naučni potencijal kuće danas čini više od 148 doktora nauka, preko 130 profesora i docenata, preko 90 primarijusa i asistenata, među kojima su i jedini akademik Vojske Srbije - pukovnik, prof. dr Miodrag Čolić i predsednik Srpskog lekarskog društva - pukovnik prof. dr Vojkan Stanić, a veliki broj stručnjaka VMA danas predsedava kako sekcijama Srpskog lekarskog društva, tako i različitim domaćim i međunarodnim naučnim i strukovnim organizacijama.

Timski rad, investicija u znanje, danonoćna posvećenost i predanost poslu, inicijativa, kreativnost, istrajnost osobine su koje krase menadžment, kao i ceo stručni tim VMA.

Vojnomedicinska akademija danas: najvažnija dostignuća

Samo u toku protekle godine, između dva rođendana VMA, u ovoj kući zdravlja pregledano je 550 000, hospitalizovano više od 30 000 bolesnika, obavljen je oko 20 000 hirurških intervencija i više od 3 000 000 raznih dijagnostičkih, terapeutskih i laboratorijskih procedura. Smanjena je dužina bolničkog lečenja. Prva na Balkanu, VMA je uvela dnevnu hirurgiju u redovnu praksu. Ostvareni su vrhunski i svetski priznati rezultati u oblasti transplantacijske hirurgije, lečenja degenerativnih bolesti kičmenog stuba, endoskopske i minimalno invazivne hirurgije, opekatina, neuroradiologije, oftamologije i u svim granama interne medicine.

Vojnomedicinska akademija hrabro korača dalje ka Olimpima medicinske struke i nauke.

Od osnivanja do danas, VMA bila je i ostala nacionalno blago otvoreno i dostupno svima kojima je stručna pomoć neophodna. Nažalost, građanima naše zemlje, civilnim osiguranicima, za dolazak u ovu ustanovu bilo je potrebno savladavanje nepremostivih administrativnih prepreka. Prevladano je i to breme. Vojnomedicinska akademija konačno je, odlukom Vlade Srbije od 13. decembra 2007. godine, funkcijски integrisana u mrežu zdravstvenih ustanova Srbije, poznata i prepoznata kao elitna ustanova tercijarnog nivoa.

Vojnomedicinska akademija ostaje u sistemu odbrane, kao deo Ministarstva odbrane i strateški bend naše zemlje i vojske na putu uključenja u međunarodne integracione tokove, kako je i nedvosmisleno precizirano u Prezentacionom dokumentu za pristupanje naše države programu Partnerstvo za mir. Glas VMA ponovo se snažno čuje u okviru Balkanskog komiteta vojne medicine, a VMA je izabrana i za Regionalni centar za vojno-medicinsku saradnju. Ova institucija najzad je prepoznata kao lider na Balkanu u oblasti vojne medicine, a stručnost i profesionalizam visokog stepena, organizacija i odnos prema radu koji se neguje u ovoj instituciji, opšte je prepoznatljiv i vrednovan u našoj zemlji. Vojnomedicinska akademija je u toku prošle godine proglašena srpskim superbrendom u oblasti zdravlja i lepote, a dobitnik je i prestižnog priznanja Najbolji u Srbiji u 2007. godini.

U ovom trenutku, na snazi su 42 ugovora o saradnji VMA sa javnim preduzećima, osiguravajućim kućama, privatnim kompanijama, sportskim društvima, sa svima onima koji su u ovoj kući prepoznali strateškog partnera u stalnoj borbi za očuvanje ljudskog zdravlja, kao osnovnog činioca uspešnog i srećnog života i stvaralaštva.

Formiranjem ambulante za dijasporu našim građanima koji žive i rade van granica naše zemlje, pružena je mogućnost da po prioritetu, a po cenama višestruko nižim nego u zemljama u kojima trenutno borave dobiju najkvalitetnije medicinske i stomatološke usluge.

Vojnomedicinska akademija je danas most preko koga se uspostavljuju značajne naučne komunikacije sa sličnim institucijama u svetu. Stručnjaci VMA su rado viđeni u najpoznatijim svetskim medicinskim ustanovama, a u VMA svakodnevno pristižu eminentna imena svetske medicine, sa Istoča i Zapada, da vide kako se ovde stvara zdravlje i nauče ono što je, usled teškoća bivstvovanja na ovim prostorima, postalo komparativna prednost ove ustanove – jedinstveno iskustvo i znanje stečeno u oblasti ratne medicine, a pre svega hirurgije. Samo u toku 2007. godine VMA posetilo je 27 inostranih delegacija visokog ranga. I svi oni, bez izuzetka, bili su impresionirani funkcionalanjem ovog kolosa medicinske struke. Nije se završilo samo na impresijama i obećanjima, usledili su konkretni dogовори о saradnji, a najblistaviji primer je, svakako, laka poljska bolnica, donacija Kraljevine Norveške.

Menadžment i stručnjaci VMA svesni su činjenice da nema moderne medicine bez savremene tehnologije. I u tom pogledu, VMA ide napred. U toku prošle godine sopstvenim sredstvima nabavljen je multislayski skener najnovije generacije sa neograničenim mogućnostima za dijagnostiku i pra-

ćenje toka lečenja, a nadograđen je i linearni akcelerator za lečenje malignih bolesti koji danas predstavlja najsavremeniju opremu na Balkanu. Nabavljen je i egzajmer laser tako da je VMA danas jedina državna institucija u Srbiji u kojoj se trenutno obavljaju operacije skidanja visoke dioptrije. Jedan od strateških zadataka u periodu koji dolazi jeste dalja tehnološka obnova kuće, nabavkom najmodernejeg aparata za magnetnu rezonanciju, barokomore, mamografa, obnovom angiobloka, dok je rekonstrukcija blokova za gastroenterološku i pulmološku funkciju dijagnostiku već u toku.

Privodi se kraju i težak posao uvođenja standarda i menadžmenta kvaliteta.

Permanetno, uz veliku podršku i razumevanje Ministarstva odbrane, radi se na daljem unapređenju statusa zaposlenih, stručnog, naučnog, ali i materijalnog.

Vojnomedicinska akademija ima i uspešnu saradnju sa brojnim fakultetima i Univerzitetima u Srbiji i inostranstvu, a u periodu koji dolazi ova kuća nastojaće i da se intenzivnije sistemski uključi u akademski i naučno-istraživački prostor države Srbije, kome i pripada.

Sveti priznati rezultati naučno-istraživačkih napora stručnjaka VMA, angažovanih na 55 naučnih projekata svakodnevno se primenjuju i valorizuju kroz stalno unapređenje dijagnostičke i terapijske prakse, kao i obrazovanje generacija medicinskih stručnjaka koje dolaze da nastave tamo gde će stati i osvetliti buduće staze današnji pregaoci ove kuće, poput akademika Čolića, profesora Balinta, čiji je naučno-istraživački projekat proglašen za najbolji u Vojsci Srbije u protekloj godini, i svi drugi profesori i docenti, doktori i magistri VMA.

Vojnomedicinska akademija ide krupnim koracima napred, stručnjaci VMA ne plaše se izazova i mirno i sigurno koračaju u budućnost, jer su neprikosnoveni lideri u svom poslu.

Kako je obeležen Dan Vojnomedicinske akademije

Svaka svečanost je dogadjaj koji se ovenčava posebnom pričom koja je istinita samo ako se otkrije i prepozna sопствени lik oblikovan u ogledalima prošlosti, bojama sadašnjosti i obrisima budućnosti.



Sl. 2 – Svečano obeležavanje Dana VMA

levo – načelnik VMA uručuje plaketu za najbolju organizacijsku celinu VMA u 2007. godini načelniku Klinike za urgentnu internu medicinu puk. prof. dr Branku Gligiću; desno – obraćanje načelnika VMA general-majoru prof. dr Miodragu Jevtiću na Svečanoj akademiji u Narodnom pozorištu

Priča o VMA je duga i sadržajna, sadašnjost prepoznatljiva, a budućnost ovog giganta medicinske struke i nauke svetskog formata je potpuno izvesna.

To bi u najkraćem bio moto ovogodišnjeg obeležavanja Dana Vojnomedicinske akademije koji je proslavljen dostojanstveno, radno i svečano i izazvao je pažnju najšire javnosti Republike Srbije (slika 2).

U VMA su povodom obeležavalja praznika stigli brojni telegrami i čestitke: Ministra odbrane Srbije, predstavnika vojnog vrha, jedinica i ustanova Vojske Srbije, najviših zvaničnika Republike Srbije, Crne Gore i Republike Srpske, rektora, dekana, predstavnika javnog života, kolega, prijatelji, kao i brojnih korisnika usluga VMA.

U amfiteatru VMA, na prigodnoj svečanosti, u organizaciji Sektora za školovanje i NIR promovisani su novi specijalisti i supspecijalisti koji su svoje stručno usavršavanje iz raznih oblasti medicine završili u VMA u toku protekle godine. Novopostalim specijalistima tek se podižu zastave na stručnim horizontima, a starije kolege će bezrezervno pomoći onima koji su činom dobijanja diplome specijaliste i formalno osvojili pravo da samostalno i relativno nezavisno određuju svoj dalji put.

Na svečanoj sednici Nastavno-naučnog veća VMA održanoj povodom Dana VMA promovisano je devet magistara i doktora nauka koji su svoja akademска zvanja stekli u VMA u toku protekle godine.

Prikazom jednog dela naučne aktivnosti naših najboljih kadrova još jednom je javno afirmisana stvaralačka snaga koja se proizvodi i kojom se proizvodi u Vojnomedicinskoj akademiji.

Čin stručnog i naučnog napredovanja je uvek po sebi veličanstven i predstavlja doživljaj pobede ljudskog uma koji će novoproizvedeni specijalisti, magistri i doktori nauka ugraditi u bogati mozaik vrednosti i trajanja VMA.

A baviti se visokom medicinskom strukom i naukom, uz sve drugo znači i pisati, pisanom rečju prenosi drugima stručno-naučne informacije. Stručnjaci VMA ni na ovom polju ne posustaju, a u toku protekle godine, po oceni komisije, najuspešnija u tom poslu bila je mr sc. pharm. Snežana Đorđević iz Centra za kontrolu trovanja VMA koja je nagrađena kao „Autor godine“ časopisa Vojnosanitetski pregled.

Uzimajući u obzir postignute rezultate u oblasti dijagnostike i lečenja, naučno-istraživačkoj, obrazovnoj i publicističkoj delatnosti, motivisanost, disciplinu, kompaktnost kolektiva, odnos prema radu i izvršavanje postavljenih zadataka, za najbolju organizacijsku celinu VMA u 2007. godini proglašena je Klinika za urgentnu internu medicinu.

Svečanosti, jubileji uvek su trenuci kada se ritualnim prikazom dostignuća i javnom afirmacijom najuspešnijih timova i pojedinaca obnavlja snaga motiva za buduća stvaranja. I ovom prilikom, brojni pojedinci iz formacijskog sastava VMA dobili su novčane nagrade, nagradna odsustva ili pohvale.

U tom svečanom trenutku VMA nije zaboravila ni institucije, fakultete, javna preduzeća, novinare, ni ličnosti humanističkih opredeljenja sa kojima ima uspešnu sradnju i koji su dobili zahvalnice i plakete VMA za visoke doprinose u službi zdravlja.

Centralna svečanost povodom obeležavanja Dana VMA održana je u Narodnom pozorištu u Beogradu, 01. marta 2008. godine, čime je simbolično promovisano jedinstvo i saradnja dve elitne nacionalne ustanove – VMA, hrama zdravlja i nauke i Narodnog pozorišta, hrama kulture. Uprava i umetnici Narodnog pozorišta pomogli su da ova svečanost bude i vrhunski kulturni događaj države Sr-

bije u kome je zahvaljujući medijskom javnom servisu, Radio televiziji Srbije, uživalo više miliona gledalaca. Programska konцепција obuhvatila je spoj tradicionalnih i modernih univerzalnih duhovnih vrednosti. Svečanosti su prisustvali najviši predstavnici Ministarstva odbrane i Vojske Srbije, ministri u Vladi Srbije, predstavnici vojno-diplomatskog kora, rektori, dekani i univerzitetски profesori, kolege iz brojnih zdravstvenih ustanova u zemlji i okruženju, uspešni privrednici i ugledni javni radnici raznovrsnih profila.

Svim pripadnicima VMA i svim građanima Republike Srbije rođendan VMA čestitali su načelnik VMA, general-major prof. dr Miodrag Jevtić i ministar odbrane Srbije gospodin Dragan Šutanovac koji su u prigodnim govorima istakli strateške pravce daljeg razvoja VMA:

1. integracija u akademski i naučno obrazovni sistem države Srbije,

2. stručni razvoj u skladu sa svetskim tokovima medicinske struke i nauke,

3. tehnološki razvoj,

4. poboljšanje statusa pripadnika VMA.

Nakon svega, umesto rezimea, može se samo naglasiti: opredeljenja VMA su jasna, putevi trasirani, a smer može biti samo napred.



Uticaj bakterijske vaginalne i cerviksne kolonizacije/infekcije na nastanak prevremenog porođaja

Impact of vaginal and cervical colonisation/infection on preterm delivery

Gordana Mijović*, Goran Lukić†, Nebojša Jokmanović‡, Snežana Crnogorac‡,
Nada Kuljić-Kapulica||, Milan Gajić§, Marija Kulauzov¶, Marina Bujko**

Institut za javno zdravlje, *Centar za medicinsku mikrobiologiju, Podgorica, Crna Gora; **Klinički centar**, †Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Kragujevac, Srbija; **Klinički centar Crne Gore**, ‡Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Podgorica, Crna Gora; **Vojnomedicinska akademija**, ||Institut za mikrobiologiju, Beograd, Srbija; Medicinski fakultet, §Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Beograd, Srbija; **Institut za zdravlje Vojvodine**, ¶Centar za mikrobiologiju, Novi Sad, Srbija; **Institut za varovanje zdravja Republike Slovenije**, **Center za nalezljive bolezni, Ljubljana, Slovenija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Prevremeni porođaj zajedno sa malom telesnom masom na rođenju i smrtnošću novorođenčadi vodeći je problem u akušerstvu. Približno 40% prevremenih porođaja uzrokovan je infekcijom. Cilj ovog rada bio je da se ispti da li i koje bakterijske infekcije genitalnog trakta se mogu dovesti u vezu sa nastankom prevremenog porođaja, u zavisnosti od vremena kada su u toku trudnoće dijagnostikovane. **Metode.** Ispitivanje je obuhvatilo 216 trudnicu. Prema ishodu trudnoće formirane su dve grupe. Studijsku grupu činilo je 29 ispitanica čija se trudnoća završila prevremenim porođajem od kojih je pregledano: devet u I trimestru, osam u II trimestru i 12 trudnica u III trimestru trudnoće. U kontrolnoj grupi bilo je 187 ispitanica, od kojih je 47 ispitano u I trimestru, 73 u II trimestru i 67 u III trimestru trudnoće. Svim trudnicama urađena su bakteriološka ispitivanja vaginalnog i cerviksнog brisa. Infekcija je dijagnostikovana nalazom bakterijskih antigena u cerviksnim brisevima, ili pozitivnom kulturom vaginalnih i/ili cerviksnih briseva koje je pratilo prisustvo povećanog broja polimorfonukleara u direktnim mikroskopskim preparatima. **Rezultati.** Ispitivanje je pokazalo da je u III trimestru trudnoće bakterijska vaginalna infekcija statistički značajno češće dijagnostikovana ($p = 0,021$) kod žena koje su se porodile pre vremena (66,7%) u odnosu na žene sa porođajem u terminu (29,9%). U ovom gestacijskom periodu povećan broj polimorfonukleara u direktnim mikroskopskim preparatima vaginalnih briseva češće je uočen kod ispitanica studijske grupe (75%) u odnosu na žene iz kontrolne grupe (43,3%). Pre vremena porodilo se 16,1% žena kojima su mikrobiološke analize urađene u I trimestru, 9,9% ispitanica kojima su ove analize urađene u II trimestru i 15,2% onih kod kojih su mikrobiološke analize urađene u III trimestru trudnoće. **Zaključak.** Bakterijske infekcije genitalnog trakta i gestacijski period kad su dijagnostikovane imaju značaju u smanjenju perinatalnog morbiditeta i mortaliteta koji su posledica prevremenog porođaja.

Ključne reči:
trudnoća, komplikacije, infekcija; trudnoća, ishod;
vaginalni borisevi; porođaj prevremeni;
lečenje, ishod.

Abstract

Background/Aim. Preterm delivery together with insufficient body weight and death cases in newborns is the main issue in obstetrics. About 40% of preterm delivery is caused by infections. The aim of this study was to investigate whether and which bacterial infections of genital tract can be associated with preterm delivery, and depending on when diagnosis was made. **Method.** The study involved 216 pregnant women. According to pregnancy outcome, two groups were formed. The study group involved 29 pregnant women who had preterm delivery out of which nine were examined in I trimester, eight in II trimester and 12 in III trimester. The control group involved 187 pregnant women out of which 47 were examined in I trimester, 73 in II trimester and 67 in III trimester. Bacteriological examination of vaginal and cervical swabs was done in all pregnant women. Infection was diagnosed by finding bacterial antigen in cervical swabs or positive cultures of vaginal and/or cervical swabs followed by the presence of the increased number of polymorphonuclears in direct microscopic preparation. **Results.** The results showed that in III trimester of pregnancy vaginal bacterial infection was statistically more common ($p = 0.021$) in women who had preterm delivery (66.7%) in relation to women who delivered in term (29.9%). In this period of gestation the increased number of polymorphonuclears in DMP of vaginal swabs is more common in the women of the study group (75%) than in the women of the control group (43.3%). Preterm delivery was registered in 16.1% women whose microbiological analyses were done in I trimester, 9.9% women in whom microbiological analyses were done in II trimester and in 15.2% pregnant women microbiologically tested in III trimester. **Conclusion.** Based on the obtained results it could be concluded that bacterial infections of genital tract and period of gestation when infection is diagnosed have influence on reducing perinatal morbidity and mortality caused by preterm delivery.

Key words:
pregnancy complications, infections; pregnancy outcome; vaginal smears; obstetric labor, premature; treatment outcome.

Uvod

Prevremenim porodajem predstavlja danas vodeći problem u akušerstvu¹. Smatra se da je prevremenim porodajem odgovoran za 70% perinatalnog morbiditeta i gotovo polovinu neuroloških poremećaja sa dugoročnim posledicama po novorodenče, kao i da je vodeći uzrok smrti kod dece^{2,3}. Prema podacima iz svetske literature, približno 10% porodaja desi se pre navršenih 37 nedelja gestacije¹. Prvi dokazi o vezi između intrauterine infekcije nastale pre prskanja plodovih ovojaka i prevremenog porodaja prezentovani su kasnih 1970-tih godina, kada su kulturom izolovane bakterije iz amniotske tečnosti 7 od 10 žena sa intaktnim plodovim ovojnicanama, a kod kojih je kasnije nastupio prevremenim porodajem⁴. Ispitivanja sprovedena u svetu pokazuju da je oko 40% prevremenih porodaja uzrokovano infekcijom⁵. Kod žena sa prevremenim porodajem i intaktnim membranama u uterusu najčešće su identifikovane bakterije vaginalnog porekla, ali relativno niske virulencije⁶⁻⁸.

Kada su infekcije genitalnog trakta u pitanju ekonomski, društveni, socijalni i kulturni milje mogu doprineti pojavi specifičnosti. Cilj ovog rada bio je da se ispita da li i koje bakterijske infekcije genitalnog trakta mogu da se dovedu u vezu sa nastankom prevremenog porodaja, a sve u zavisnosti od vremena kada su u toku trudnoće dijagnostikovane.

Metode

Ovom anamnestičkom studijom (*case-control study*) obuhvaćeno je 226 žena koje su posetile ginekološke ambulante Domova zdravlja i Kliničkog centra Crne Gore u Podgorici ili hospitalizovane na Odeljenju za patologiju trudnoće istog kliničkog centra u periodu od januara 2005. do jula 2006. god. Iz ispitivanja bilo je isključeno osam žena čija se trudnoća završila spontanim pobačajem ili indukovanim prevremenim porodajem i dve žene sa blizanačkom trudnoćom, tako da je u istraživanju ostalo 216 ispitanica.

Jednom u toku trudnoće svim trudnicama uradena su bakteriološka ispitivanja vaginalnog i cervikalnog brisa.

Uzorci su uzimani trudnicama u različitim gestacijskim periodima s obzirom da su neka istraživanja pokazala da rizik od nastanka prevremenog porodaja može zavisiti od gestacijskog perioda u kojem je poremećaj vaginalne flore nastao⁹. Uzorkovanjem je obuhvaćeno 56 trudnica u I (do 12 gestacijskih nedelja), 81 trudnica u II (između 13 i 24 gestacijske nedelje) i 79 trudnica u III trimestru trudnoće (od 25. gestacijske nedelje do porođaja).

Pri uzorkovanju ispunjavaju je upitnik na osnovu podataka koji su traženi od ispitanica. Iz upitnika su dobijeni demografski i socioekonomski podaci: životno doba, bračno stanje, školska sprema i materijalno stanje ispitanice, kao i podaci iz ginekološko-akušerske anamneze: broj prethodnih trudnoća, porodaja, spontanih i namernih pobačaja, živorođene dece, vremena menarhe, urednost menstrualnog ciklusa. Materijalno stanje je ispitivano na osnovu subjektivne procene ispitanice da je loše („lošije nego kod većine“), srednje („kao većina“) ili dobro („bolje nego kod većine“).

Prema ishodu trudnoće formirane su dve grupe. Studijsku grupu činilo je 29 trudnica čija se trudnoća završila prevremenim porodajem, a obuhvatila je: devet trudnica pregledanih u I trimestru, osam trudnica pregledanih u II trimestru i 12 trudnica kojima su uzorci uzeti u III trimestru trudnoće. U kontrolnoj grupi bilo je 187 ispitanica, od kojih je 47 ispitano u I, 73 u II i 67 trudnica u III trimestru trudnoće.

Vaginalni brisevi zasejavani su na krvni i endo agar. Podloge su inkubirane 18 h na 37 °C u aerobnim uslovima. Cerviklni brisevi su, pored krvnog i endo agara, zasejavani i na čokoladni agar koji je inkubiran 48 h u atmosferi sa 5% CO₂. Od svih briseva pravljeni su mikroskopski preparati koji su bojeni po Gramu¹⁰. Identifikacija izolovanih bakterija obavljena je na osnovu njihovih mikroskopskih, kulturnih, fiziološko-biohemiskih i antigenih osobina. Bakterijska vagona dijagnostikovana je primenom „Scoring“ sistema po Nugentu¹¹.

Za dijagnozu *Chlamydia trachomatis* (CT) infekcije grlića materice ispitanicama je uziman endocervikalni bris, a hlamidijski antigeni dokazivani su primenom ELISA testa¹². Korišćen je dijagnostički test MicroTrak II, Trinity Biotech, Ireland.

Pri ispitivanju prisustva mikoplazmi u genitalnom traktu trudnicama je uziman vaginalni bris. Za dijagnozu je korišćen komercijalni dijagnostički set za kultivaciju, identifikaciju i ispitivanje osjetljivosti *Ureaplasma urealyticum* i *Mycoplasma hominis* *Mycoplasma IST 2*, bioMerieux, France¹³.

Infekcija je dijagnostikovana nalazom bakterijskih antigena u cerviksnom brisu ili pozitivne kulture vaginalnog ili cerviksnog brisa koju je pratio prisustvo povećanog broja polimorfonukleara (≥ 5 po vidnom polju, posmatrano imerzionim objektivom) u direktnim mikroskopskim preparatima^{14, 15}.

Za analizu dobijenih rezultata primenjene su: metode deskriptivne statistike, analitičke statističke metode (apsolutni i relativni pokazatelji obilježja: \bar{x} , p , SD, Sp), Fisherov test tačne vjerovatnoće, χ^2 , Studentov *t* test parametarskih i neparametarskih malih i velikih nezavisnih uzoraka).

Datoteka je formirana u računaru PC 586, u programskom paketu SPSS 12,0 pomoću kojeg je izvršena analiza podataka.

Rezultati

Tokom dvogodišnjeg istraživanja ispitano je 29 trudnica koje su se porodile prevremeno (studijska grupa) i 187 trudnica čija se trudnoća završila porodajem u terminu (kontrolna grupa) (tabela 1).

Analiziranjem podataka dobijenih upitnikom, utvrđeno je da su studijska i kontrolna grupa ujednačene u pogledu životnog doba, nivoa obrazovanja, bračnog statusa, broja prethodnih porodaja, živorođene dece, broja namernih pobačaja, urednosti menstrualnog ciklusa, vremena menarhe i trajanja menstrualnog ciklusa (tabele 2-4). Veći procenat žena koje su se porodile pre vremena (34,5%), u odnosu na one sa porodajem u terminu (18,2%), imao je spontane pobačaje prema ginekološko-akušerskoj anamnezi. Ova razlika bila je

Tabela 1

Broj pregledanih trudnica prema trimestrima trudnoće

Trimestar trudnoće	Broj pregledanih trudnica				Ukupno	
	sa prevremenim porodajem		sa porodajem u terminu		broj	%
	broj	%	broj	%	broj	%
I	9	31	47	25,1	56	25,9
II	8	27,6	73	39	81	37,5
III	12	41,4	67	35,9	79	36,6
Ukupno	29	100	187	100	216	100

Tabela 2

Demografske i socioekonomiske karakteristike ispitivanih žena

Demografski i socioekonomski faktori	Prevremeni porodaj		Porodaj u terminu		Ukupno		p
	broj	%	broj	%	broj	%	
Godine starosti							
<19	3	10,3	8	4,3	11	5,1	0,464
20–29	18	62,1	116	62	134	62	
30–39	8	27,6	59	31,6	67	31	
40–49	0	0	4	2,1	4	1,9	
Ukupno:	29	100	187	100	216	100	
Obrazovanje							
bez škole	4	13,8	13	7	17	7,9	0,643
niže	7	24,1	45	24,1	52	24,1	
srednje	14	48,3	101	54	115	53,2	
visoko	4	13,8	28	15	32	14,8	
Ukupno:	29	100	187	100	216	100	
Bračni status							
udeate	29	100	180	96,3	209	96,8	0,597
neudeate	0	0	7	3,7	7	3,2	
Ukupno:	29	100	187	100	216	100	
Materijalno stanje							
loše	5	17,2	11	5,9	16	7,4	0,041
srednje	17	58,6	145	77,5	162	75	
dobro	7	24,1	31	16,6	38	17,6	
Ukupno:	29	100	187	100	216	100	

Tabela 3

Podaci iz ginekološko-akušerske anamneze ispitivanih trudnica

Ginekološko-akušerske karakteristike	Prevremeni porodaj		Porodaj u terminu		Ukupno		p
	broj	%	broj	%	broj	%	
Broj prethodnih porodaja							
0	10	34,5	80	42,8	90	41,7	0,473
1	13	44,8	61	32,6	74	34,3	
2	5	17,2	29	15,5	34	15,7	
3 i više	1	3,4	17	9,1	18	8,3	
Ukupno:	29	100	187	100	216	100	
Broj živorodene djece							
0	11	37,9	82	43,9	93	43,1	0,561
1	13	44,8	61	32,6	74	34,3	
2	4	13,8	29	15,5	33	15,3	
3 i više	1	3,4	15	8	16	7,4	
Ukupno:	29	100	187	100	216	100	
Namerni pobačaji							
bez pobačaja	28	96,6	167	89,3	195	90,3	0,322
sa pobačajima	1	3,4	20	10,7	21	9,7	
Ukupno:	29	100	187	100	216	100	
Spontani pobačaji							
bez pobačaja	19	65,5	153	81,8	172	79,6	0,050
sa pobačajima	10	34,5	34	18,2	44	20,4	
Ukupno:	29	100	187	100	216	100	
Urednost menstrualnog ciklusa							
uredan	25	86,2	170	90,9	195	90,3	0,496
neuredan	4	13,8	17	9,1	21	9,7	
Ukupno:	29	100	187	100	216	100	

Tabela 4
**Menarha i trajanje menstrualnog ciklusa kod trudnica koje su se porodile pre vremena
i onih koje su se porodile u terminu**

Završetak trudnoće	Broj žena	Menarha (godine)		Tajanje menstruacije (dani)	
		$\bar{x} \pm SD$	p	$\bar{x} \pm SD$	p
Porodaj u terminu	187	13,60±1,46	0,874	5,00±1,22	0,680
Prevremenii porodaj	29	13,55±1,70		5,10±1,45	

statistički značajna ($p = 0,050$). Rezultati su pokazali da su žene koje su se prevremenii porodile statistički značajno češće imale loše materijalno stanje (17,2%), u odnosu na one iz kontrolne grupe (5,9%; $p = 0,041$).

Iako je u II i III trimestru kod većeg procenta ispitanica sa prevremenim porodajem u odnosu na one sa porodajem u terminu zabeležen porast mikroorganizama na podlogama zasejanim vaginalnim brisevima, ta razlika nije bila statistički značajna (tabela 5).

Bakterijska vaginoza u I i II trimestru trudnoće dijagnostikovana je nešto češće kod žena kontrolne grupe u odnosu na žene studijske grupe, dok je u III trimestru trudnoće češće dijagnostikovana kod žena koje su se porodile pre vremena u odnosu na žene sa porodajem u terminu, ali razlike nisu bile statistički značajne (tabela 5).

Od svih vaginalnih briseva pravljeni su direktni mikroskopski preparati (DMP) radi uočavanja prisustva leukocita (polimorfonukleara – PMN) kao indirektnog pokazatelja moguće infekcije. U I i II trimestru trudnoće veći procenat

žena sa porodajem u terminu u odnosu na žene sa prevremenim porodajem imao je povećan broj leukocita u DMP vaginalnog brisa: u I trimestru 27,7% žena kontrolne grupe i 11,1% žena studijske grupe, a u II trimestru 49,3% onih sa porodajem u terminu i 37,5% ispitanica koje su se porodile pre vremena (tabela 5).

U III trimestru trudnoće dobijen je drugačiji rezultat. Povećan broj polimorfonukleara češće je bio uočen u DMP vaginalnih briseva žena koje su se porodile pre vremena (75%) u odnosu na žene sa porodajem u terminu (43,3%), ali primenom Fisherovog testa nije dokazana statistička značajnost te razlike ($p = 0,060$).

Ureaplasma urealyticum u II trimestru trudnoće dijagnostikovana je u približno istom procentu kod žena obe grupe (62,5% žena koje su se porodile pre vremena i 61,6% žena sa porodajem u terminu), dok je u I i III trimestru u nešto većem procentu nadena kod ispitanica studijske grupe u odnosu na žene kontrolne grupe (tabela 5).

Tabela 5
Rezultati analiza vaginalnih briseva ispitivanih trudnica u zavisnosti od gestacijskog doba kada su analize vršene

Vrsta analize	Gestacijski period	Rezultat	Završetak porođaja				Ukupno	p
			pre vremena broj	pre vremena %	u terminu broj	u terminu %		
Vaginalna bris-kultura	I trimestar	pozitivna	2	22,2	11	23,4	13	23,2
		negativna	7	77,8	36	76,6	43	76,8
	II trimestar	pozitivna	3	37,5	22	30,1	25	30,9
		negativna	5	62,5	51	69,9	56	69,1
	III trimestar	pozitivna	5	41,7	20	29,9	25	31,6
		negativna	7	58,3	47	70,1	54	68,4
Bakterijska vaginoza	I trimestar	pozitivna	2	22,2	14	29,8	16	28,6
		negativna	7	77,8	33	70,2	40	71,4
	II trimestar	pozitivna	0	0	2	2,7	2	2,5
		negativna	8	100	71	97,3	79	97,5
	III trimestar	pozitivna	1	8,3	2	3	3	3,8
		negativna	11	91,7	65	97	76	96,2
PMN* u DMP† vaginalnog brisa	I trimestar	nadeni su	1	11,1	13	27,7	14	25
		nisu nadeni	8	88,9	34	72,3	42	75
	II trimestar	nadeni su	3	37,5	36	49,3	39	48,1
		nisu nadeni	5	62,5	37	50,7	42	51,9
	III trimestar	nadeni su	9	75	29	43,3	41	51,9
		nisu nadeni	3	25	38	56,7	38	48,1
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	I trimestar	pozitivna	4	44,4	17	36,2	21	37,5
		negativna	5	55,6	30	63,8	35	62,5
	II trimestar	pozitivna	5	62,5	45	61,6	50	61,7
		negativna	3	37,5	28	38,4	31	38,3
	III trimestar	pozitivna	8	66,7	38	56,7	46	58,2
		negativna	4	33,3	29	43,3	33	41,8
Vaginalni bris <i>Myco-</i> <i>plasma hominis</i>	I trimestar	pozitivna	1	11,1	3	6,4	4	7,1
		negativna	8	88,9	44	93,6	52	92,9
	II trimestar	pozitivna	0	0	10	13,7	10	12,3
		negativna	8	100	63	86,3	71	87,7
	III trimestar	pozitivna	0	0	6	9	6	7,6
		negativna	12	100	61	91	73	92,4

*polimorfonukleari; †direktan mikroskopski preparat

Mycoplasma hominis u I trimestru bila je češće nađena u vagini žena studijske grupe (11,1%) u odnosu na ispitanice kontrolne grupe (6,4%), a u II i III trimestru nije dijagnostikovana ni kod jedne od žena koje su se porodile pre vremena (tabela 5).

U sva tri trimestra trudnoće iz vaginalnih briseva žena sa porodajem u terminu najčešće bila je izolovana *Candida spp.* (17%, 12,3%, 11,9%). Kod žena sa prevremenim porodajem u prva dva trimestra nijedan mikroorganizam nije se izdvajao po svojoj učestalosti, dok je u III trimestru trudnoće najveći procenat žena (16,7%) u vaginalnom brisu imao *Candida spp.* (tabela 6).

Vaginalna infekcija u I i II trimestru trudnoće nađena je u približno istom procentu u obe ispitivane grupe žena, tj. u I trimestru kod 11,1% trudnica koje su se porodile pre vremena i 14,9% trudnica sa porodajem u terminu, a u II trimestru kod 37,5% žena studijske grupe i 39,7% ispitanica kontrolne grupe (slika 1). U III trimestru trudnoće vaginalna infekcija češće je dijagnostikovana kod žena koje su se porodile pre vremena (66,7%) u odnosu na žene sa porodajem u terminu (29,9%). Ova razlika pokazala se statistički značajnom ($p = 0,021$).

Kultivacijom cervicalnih briseva pozitivan rezultat dobijen je u I i III trimestru trudnoće kod većeg procenta žena kontrolne grupe u odnosu na studijsku (tabela 7).

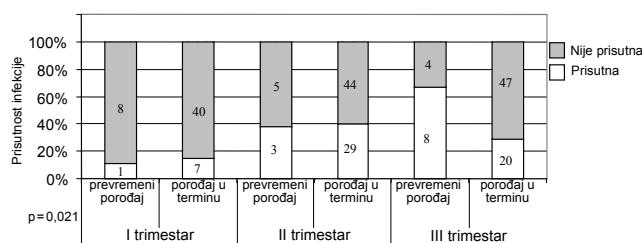
Tabela 6
Mikroorganizmi izolovani iz vaginalnih briseva u odnosu na termin porodaja i gestacijski period

Izolovani mikroorganizam	I trimestar				II trimestar				III trimestar			
	prevremeni broj	%	u terminu broj	%	prevremeni broj	%	u terminu broj	%	prevremeni broj	%	u terminu broj	%
Bez izolata	7	77,8	36	76,6	5	62,5	51	69,9	7	58,3	47	70,1
<i>Candida spp.</i>			8	17			9	12,3	2	16,7	8	11,9
<i>S. agalactiae</i>					1	12,5	1	1,4	1	8,3	6	9
<i>E. coli</i>	1	11,1			1	12,5	2	2,7	1	8,3		
<i>Proteus mirabilis</i>			1	2,1			1	1,4				
<i>Enterococcus spp.</i>			1	2,1			1	1,4				
<i>Staphylococcus aureus</i>					1	12,5	1	1,4	1	8,3		
<i>Klebsiella spp.</i>											1	1,5
<i>Candida spp. i S. agalactiae</i>							2	2,7			1	1,5
<i>S. agalactiae i E. coli</i>			1	2,1								
<i>E. coli i Klebsiella spp.</i>	1	11,1										
<i>Streptococcus pyogenes</i>							1	1,4				
<i>Candida spp. i E. coli</i>							1	1,4			1	1,5
<i>Candida i Enterococcus</i>							1	1,4			2	3
<i>S. agalactiae i Proteus</i>							1	1,4				
<i>E. coli i Proteus</i>											1	1,5
<i>S. agalactiae i S. aureus</i>							1	1,4				
Ukupno	9	100	47	100	8	100	73	100	12	100	67	100

Tabela 7
Rezultati analiza urađenih na cerviksnim brisevima žena ispitivanih trudnica u zavisnosti od gestacijskog doba

Vrsta analize	Gestacijski period	Rezultat	Završetak porodaja					
			pre vremena broj	%	u terminu broj	%	ukupno broj	%
Cerviksn bris-kultura	I trimestar	pozitivna	0	0	1	2,1	1	1,8
		negativna	9	100	46	97,9	55	98,2
	II trimestar	pozitivna	1	12,5	4	5,5	5	6,2
		negativna	7	87,5	69	94,5	76	93,8
	III trimestar	pozitivna	0	0	7	10,4	7	8,9
		negativna	12	100	60	89,6	72	91,1
PMN* u DMP† cerviksnog brisa	I trimestar	nadeni su	1	11,1	10	21,3	11	19,6
		nisu nađeni	8	88,9	37	78,7	45	80,4
	II trimestar	nadeni su	4	50	26	35,6	30	37
		nisu nađeni	4	50	47	64,4	51	63
	III trimestar	nadeni su	6	50	24	35,8	30	38
		nisu nađeni	6	50	43	64,2	49	62
Cerviksn bris- <i>Chlamydia</i> <i>trachomatis</i>	II trimestar	pozitivna	0	0	6	8,2	6	7,4
		negativna	8	100	67	91,8	75	92,6
	III trimestar	pozitivna	2	16,7	6	9	8	10,1
		negativna	10	83,3	61	91	71	89,9

*polimorfonukleari; †direktan mikroskopski preparat



Sl. 1 – Vaginalna infekcija u ispitivanim grupama u zavisnosti od gestacijske dobi

U I trimestru trudnoće veći procenat ispitaničica koje su se porodile u terminu (21,3%) u odnosu na one koje su se porodile pre vremena (11,1%) imao je polimorfonukleare u DMP cerviksnog brisa. U II i III trimestru trudnoće kod 50% ispitaničica studijske grupe nađen je veliki broj leukocita u DMP cerviksnih briseva, dok je u kontrolnoj grupi takav način imalo 35,6% žena; u II trimestru i 35,8% žena; u III trimestru (tabela 7).

Chlamydia trachomatis nije nađena ni kod jedne žene ispitane u I trimestru trudnoće i ni kod jedne žene studijske grupe u II trimestru trudnoće. U III trimestru je dijagnostikovana kod 16,7% žena koje su se porodile pre vremena i 9% žena sa porodajem u terminu (tabela 7).

U kulturama zasejanih cerviksnih briseva nijedan mikroorganizam nije se izdvajao po učestalosti izolacije (tabela 8).

Rezultati su pokazali da se pre vremena porodilo 9 (16,1%) od 56 žena kod kojih su mikrobiološke analize urađene u I trimestru, 8 (9,9%) od 81 ispitnice kod kojih su ove analize urađene u II trimestru i 12 (15,2%) od 79 onih kod kojih su mikrobiološke analize urađene u III trimestru trudnoće (tabela 9). Nakon što su podaci statistički obrađeni, nije utvrđena značajnost razlike ($\chi^2 = 1,350$; $p = 0,509$).

Diskusija

U zadnje dve decenije infekcija se nametnula kao važan faktor u patogenezi prevremenog porodaja i komplikacija kod prevremenog rođene dece. Dokazi da infekcija ima ulogu u nastanku prevremenog porodaja nađeni su u eksperimentima na životnjama¹⁶. Inokulacija bakterija ili bakterijskih produkata kod eksperimentalnih životinja izazivala je pobacaj ili trudove. Osim toga, sistemske infekcije majke, poput pijelonefritisa, pneumonije, malarije ili tifusa dovode do trudova. Na kraju, brojna istraživanja pokazala su da su intrauterine infekcije udružene sa prevremenim porodajem¹⁷.

Kako se ascendentni put širenja u nastanku intrauterine infekcije navodi kao najčešći, ispitali smo vaginalni ekosistem kod trudnica i prisustvo bakterija u cerviksnom kanalu da bismo ih eventualno povezali sa terminom porodaja.

Ispitivanjem vaginalne infekcije utvrđeno je da je ona bila prisutna u približno istom procentu kod žena obe ispitivane grupe u I i II trimestru trudnoće, dok je u III trimestru dobijen bitno drugačiji rezultat, tj. vaginalna infekcija je u statistički značajnom većem procentu nađena kod žena koje su se porodile pre vremena u odnosu na žene sa porodajem u terminu.

Ojašnjenje za ovakve rezultate može se naći u tome da je trudnicama po dobijanju mikrobioloških rezultata, ordinirana odgovarajuća terapija, koja je u I i II trimestru imala povoljan uticaj na ishod trudnoće, dok je u III trimestru bilo kasno za ovakve efekte terapije. Drugačije su koncipirali istraživanje Hay i sar.¹⁸ koji, uz odobrenje etičkog komiteta, rezultate analiza nisu saopštavali ni trudnicama uključenim u ispitivanje, ni njihovim lekarima. Na taj način izostala je terapija, a kao rezultat dobijena je statistički značajna udruženost bakterijske vaginoze u ranoj trudnoći i prevremenog po-

Tabela 8

Mikroorganizmi izolovani iz cervicalnih briseva u odnosu na termin porodaja i gestacijsku dob kad je analiza urađena

Izolovani mikroorganizmi	I trimestar				II trimestar				III trimestar			
	prevremeni		u terminu		prevremeni		u terminu		prevremeni		u terminu	
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
Bez izolata	9	100	46	97,9	7	87,5	69	94,5	12	100	60	89,6
<i>Candida spp.</i>					1	12,5					2	3
<i>S. agalactiae</i>							2	2,7			1	1,5
<i>E.coli</i>											2	3
<i>Proteus mirabilis</i>			1	2,1								
<i>Enterococcus spp.</i>							1	1,4				
<i>Staphylococcus aureus</i>							1	1,4			1	1,5
<i>Candida i S. agalactiae</i>											1	1,5
Ukupno	9	100	47	100	8	100	73	100	12	100	67	100

Tabela 9

Gestacijski period pri prvom mikrobiološkom pregledu i termin porodaja

Gestacijski period u kojem je obavljen mikrobiološki pregled	Porodaj				Ukupno	
	prevremeni	u terminu	broj	%		
I trimestar	9	16,1	47	83,9	56	100
II trimestar	8	9,9	73	90,1	81	100
III trimestar	12	15,2	67	84,8	79	100
Ukupno	29	13,5	186	86,5	215	100

rodaja. Ugwumadu i sar.¹⁹ pokazali su u svom ispitivanju da „screening“ i lečenje asimptomatske bakterijske vaginoze i izmenjene vaginalne flore u I i II trimestru trudnoće dovodi do smanjenja učestalosti pojave prevremenog porodaja kod žena u generativnom dobu. To se donekle slaže sa rezultatima dobijenim u ovom ispitivanju, koji su pokazali da se prevremeno porodilo 9,9% ispitanica kojima su mikrobiološke analize urađene samo u II trimestru trudnoće, a od trudnica kojima su prve mikrobiološke analize izvršene u III trimestru trudnoće 15,2%. Među ženama kojima su mikrobiološke analize urađene samo u I trimestru trudnoće 16,1% porodilo se pre vremena. Prema rezultatima našeg ispitivanja najbolji efekat po ishod trudnoće, u smislu prevencije prevremenog porodaja, imali su pregledi obavljeni u II trimestru trudnoće. Izgleda da obavljanje mikrobioloških analiza samo u I trimestru trudnoće nije optimalno, tj. suviše je rano s obzirom na dužinu trajanja trudnoće.

Rezultati brojnih studija nagoveštavaju da je hronična intrauterina infekcija povezana kako sa spontanim pobačajima tako i sa prevremenim porođajem, tj. intrauterina infekcija ne može se smatrati akutnom komplikacijom trudnoće²⁰. Sve je više rezultata koji govore u prilog hroničnom procesu. Pokazalo se da su žene sa podacima o pelvičnoj inflamacijskoj bolesti, kao i one koje su koristile intrauterina kontraseptivna sredstva bile u većem riziku od prevremenog porođaja od kontrolne grupe²¹. Ova opservacija zajedno sa rezultatima koji govore da prevremeni porodaj udružen sa horioamnionitisom ima tendenciju da se ponavlja u narednim trudnoćama osnova su za hipotezu da intrauterina infekcija prethodi trudnoći u prevremenim porođajima¹.

Iako postoje jasni dokazi o udruženosti intrauterine infekcije i prevremenog porođaja, prevencija i lečenje u ovakvim slučajevima i dalje su izazov. Rezultati brojnih studija koje su ispitivale antibiotsko lečenje bolesnica sa izmenjenom vaginalnom florom bili su kontradiktorni. Ono što je za sada izvesno jeste da lečenje bakterijske vaginoze u drugom trimestru, naročito kod bolesnica koje su već imale prevremeni porodaj, ima povoljan efekat²⁰. Lamont i sar.⁹ utvrdili su da lokalni tretman vaginalnom kremom sa klindamicinom u I i II trimestru trudnoće trudnica sa bakterijskom vaginom redukuje incidenciju prevremenog porođaja u odnosu na opštu populaciju. Ovi rezultati u skladu su sa rezultatima dobijenim ispitivanjem bakterijske vaginoze u našoj studiji, ako se uzme u obzir da je svaka žena sa dijagnostikovanom vaginom dobila odgovarajuću terapiju. Pokazalo se da je bakterijska vaginosa bila u približno istom procentu prisutna kod žena obe ispitivane grupe pregledane u I i II trimestru, a da je nađena u nešto većem procentu kod žena sa prevremenim porođajem u odnosu na žene sa porođajem u terminu u III trimestru trudnoće, mada nije dobijena statistička značajnost ove razlike.

Mycoplasma hominis (MH) češće je dijagnostikovana kod žena sa porođajem u terminu u odnosu na ispitanice sa prevremenim porođajem u II i III trimestru što navodi na zaključak da prisustvo ove bakterije nije uticalo na ishod trudnoće. Novija istraživanja pokazala su da MH vrlo retko invadiraju horioamnionski prostor, naročito u odsustvu drugih mikroorganizama, čemu bi mogli ići u prilog i naši rezultati²².

Rezultati dobijeni ispitivanjem prisustva *Ureaplasma urealyticum* u vaginalnim brisevima i *Chlamydia trachomatis* u cervikalnim brisevima govore u korist hipotezi da antibiotska terapija u I i II trimestru trudnoće može da prekine hronični tok infekcije i povoljno deluje na ishod trudnoće, što nije slučaj ako se primeni u III trimestru trudnoće. I jedna i druga bakterija nađene su u III trimestru trudnoće kod većeg procenta žena koje su se porodile pre vremena u odnosu na one sa porođajem u terminu, dok su u II trimestru dobijeni drugačiji rezultati.

Prisustvo velikog broja PMN u DMP vaginalnog brisa u III trimestru takođe je bilo češće kod ispitanica studijske grupe nego u kontrolnoj grupi, što nije bio slučaj kod žena pregledanih u I i II trimestru trudnoće. Rezultati dobijeni ispitivanjem prisustva PMN u cerviksnim brisevima pokazali su njihovo češće prisutstvo u II i III trimestru trudnoće kod žena koje su se prevremeno porodile u odnosu na žene sa porođajem u terminu. Bakterijska kolonizacija i infekcija donjih i gornjih partijskih genitalnih trakta može rezultovati lokalnom inflamacijom i tako pokrenuti kaskadu događanja koja će nedvosmisleno dovesti do trudova i porođaja. Polimorfonuklearni predstavljaju ćelije primarnog imunskog odgovora. Novija istraživanja su ustanovila povezanost nalaza PMN u vagini sa povećanim rizikom za nastank prevremenog porođaja¹³. Dodatno je utvrđena veza između nalaza vaginalnih PMN i povećanog nivoa inflamacijskih i proinflamacijskih citokina²³. Iako poreklo citokina u cervikovaginalnim sekretima nije jasno određeno, s obzirom da su prva linija odbrane, PMN se ispituju kao njihov mogući izvor²⁴. Yamada i sar.²⁵ ustanovili su strogu povezanost između povećanog broja vaginalnih PMN i nivoa interleukina 8 (IL 8) u vaginalnom sekretu. Hitti i sar.²⁶ utvrdili su da je povećan broj vaginalnih PMN u strogoj udruženosti sa povećanim nivoom IL 8 u vaginalnom sekretu, ali i sa povećanim nivoom IL 8 i interleukina 6 (IL 6) u amnionskoj tečnosti. Ova povezanost ukazuje na moguću važnost određivanja prisutnosti vaginalnih PMN u kliničkoj proceni rizika od nastanaka prevremenog porođaja.

Zaključak

Bakterijske infekcije genitalnog trakta imaju značaja za nastanak prevremenog porođaja, pa bi pravovremena antibiotska terapija mogla da ima povoljan efekat u smislu smanjenja rizika od prevremenog porođaja.

Vreme detekcije genitalne bakterijske infekcije ima značaj za tok i ishod graviditeta, s obzirom da je ovo ispitivanje pokazalo da učestalost prevremenog porođaja zavisi i od gestacijskog doba kada su urađene prve mikrobiološke analize. Prevremeni porodaj redi je kod žena kod kojih su prve mikrobiološke analize urađene samo u II trimestru u odnosu na žene kojima su ove analize urađene samo u I ili samo u III trimestru trudnoće.

Nijedna od bakterija nije se izdvojila kao posebno značajna za nastanak prevremenog porođaja, mada rezultati dobijeni ispitivanjem prisustva *Chlamydia trachomatis* i *Ureaplasma urealyticum* ukazuju na potrebu za dodatnim istraživanjima.

Pri mikrobiološkim pregledima uzoraka iz genitalnog trakta pokazalo se korisno uraditi pregled direktnih mikroskopskih preparata vaginalnih i cerviksnih briseva trudnica na

prisustvo polimorfonukleara radi diferencijalne dijagnoze infekcije i kolonizacije.

LITERATURA

1. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342(20): 1500–7.
2. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of extremely immature infants – a perinatal dilemma. *N Engl J Med* 1993; 329(22): 1649–50.
3. Lockwood CJ. Predicting premature delivery – no easy task. *N Engl J Med* 2002; 346(4): 282–4.
4. Bobitt JR, Ledger WJ. Unrecognized amnionitis and prematurity: a preliminary report. *J Reprod Med* 1977; 19(1): 8–12.
5. Lettieri L, Vintzileos AM, Rodis JF, Albini SM, Salafia CM. Does "idiopathic" preterm labor resulting in preterm birth exist? *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(5): 1480–5.
6. Hauth JC, Andrews WW, Goldenberg RL. Infection – related risk factors predictive of spontaneous labor and birth. *Prenat Neonat Med* 1998; 3: 86–90.
7. Andrews WW, Goldenberg RL, Hauth JC. Preterm labor: emerging role of genital tract infections. *Infect Agents Dis* 1995; 4(4): 196–211.
8. Krohn MA, Hillier SL, Nugent RP, Cotch MF, Carey JC, Gibbs RS, et al. The genital flora of women with intraamniotic infection. *Vaginal Infection and Prematurity Study Group*. *J Infect Dis* 1995; 171(6): 1475–80.
9. Lamont RF, Duncan SL, Mandal D, Bassett P. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora. *Obstet Gynecol* 2003; 101(3): 516–22.
10. Lewis B. Identification of aerobic bacteria from genital specimen. In: Isenberg HD, editor. *Clinical microbiology procedures handbook*. Vol 1. Washington D.C: American Society for Microbiology; 1992. p. 1. 11.1–22.
11. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 29(2): 297–301.
12. Mahony JB, Coombes BK, Chernesky MA. Chlamydia and Chlamydophila. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgenson JH, Pfaffer MA, Yolken RH, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington DC: AMS Press; 2003. p. 991–1004.
13. Waites KB, Rikibisa Y, Taylor-Robinson D. Mycoplasma and Ureaplasma. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgenson JH, Pfaffer MA, Yolken RH, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington DC: AMS Press; 2003. p. 972–9.
14. Simhan HN, Caritis SN, Krohn MA, Hillier SL. Elevated vaginal pH and neutrophils are associated strongly with early spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(4): 1150–4.
15. Peipert JF, Ness RB, Soper DE, Bass D. Association of lower genital tract inflammation with objective evidence of endometritis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000; 8(2): 83–7.
16. Gravett MG, Witkin SS, Haluska GJ, Edwards JL, Cook MJ, Noy MJ. An experimental model for intraamniotic infection and preterm labor in rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(6): 1660–7.
17. Romero R, Gómez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Kim JC, Kim YM. The role of infection in preterm labour and delivery. *Pae-diatr Perinat Epidemiol* 2001; 15 Suppl 2: 41–56.
18. Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, Morgan DJ, Ison C, Pearson J. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ* 1994; 308(6924): 295–8.
19. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9362): 983–8.
20. Gonçalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8(1): 3–13.
21. Toth M, Witkin SS, Ledger W, Thaler H. The role of infection in the etiology of preterm birth. *Obstet Gynecol* 1988; 71(5): 723–6.
22. Waites KB, Talkington DF. New developments in human diseases due to mycoplasmas. In: Blanchard A, Browning G, editors. *Mycoplasmas: pathogenesis, molecular biology and emerging strategies for control*. Norwich: Horizon Bioscience; 2005. p. 289–354.
23. Canui S, Guaschino S, De Aloysio D, Driussi S, De Santo D, Penacchioni P, et al. Interrelationships of interleukin-8 with interleukin-1beta and neutrophils in vaginal fluid of healthy and bacterial vaginosis positive women. *Mol Hum Reprod* 2003; 9(1): 53–8.
24. Ramsey PS, Lyon MD, Goepfert AR, Cliver S, Schwebke J, Andrews WW, et al. Use of vaginal polymorphonuclear to epithelial cell ratios for the prediction of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2005; 105(1): 139–44.
25. Yamada T, Minakami H, Matsubara S, Kohmura Y, Aoya T, Sato I. Changes in the number of polymorphonuclear leukocytes and concentrations of IL-8 and granulocyte elastase in the vaginas of normal pregnant women. *Am J Reprod Immunol* 2002; 47(2): 98–103.
26. Hitti J, Hillier SL, Agnew KJ, Krohn MA, Reisner DP, Eschenbach DA. Vaginal indicators of amniotic fluid infection in preterm labor. *Obstet Gynecol* 2001; 97(2): 211–9.

Rad je primljen 19. IX 2007.



Značaj pravilnog inicijalnog lečenja srednje teških i teških opekotina

Importance of proper initial treatment of moderate and major burns

Dejan Vulović*, Nenad Stepić†

Klinički centar "Kragujevac", *Klinika za hirurgiju, Odeljenje za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju, Kragujevac; Vojnomedicinska akademija, †Klinika za plastičnu hirurgiju i opekotine, Beograd

Apstrakt

Uvod/Cilj. Opekotine su česte povrede čija incidencija zavisi od ljudskih faktora, stepena zaštite, industrijalizacije i saobraćaja, kao i mogućih ratnih dejstava. Organizovano lečenje teških opekotina ima veliki medicinski, socijalni i ekonomski značaj. Cilj rada bio je da se ispita inicijalni tretman teških i srednje teških opekotina, uporedi sa sadašnjim preporukama i da se ukaže na značaj organizovanog lečenja. **Metode.** U prospективnoj studiji analizirano je 547 teških opekotina kod odraslih u periodu od osam godina (1997–2004). Ispitana je inicijalna hospitalizacija teških opekotina i primarno lečenje opekotina koje su zahvatile više od 10% ukupne površine tela (UPT). **Rezultati.** U grupi opekotina koje su zahvatale preko 10% UPT bilo je hospitalizovano 81,5% povređenih, od opekotina funkcionalnih regija 37,7%, opekotina III stepena 54,5%, električnih opekotina 81,6%, hemijskih opekotina 55,9%, inhalacionih povreda 61,9%, opekotina kod osoba sa povećanim rizikom 41,0% i od opekotina sa udruženim povredama 100% povređenih. Kod osoba sa opekotinama na preko 10% UPT ($n = 145$) infuziona terapija data je kod 87 bolesnika, analgetска terapiја kod 45, kortikosteroidi kod 29, antibiotici kod 23 i oksigenoterapiја kod 14 povređenih. Od inicijalnih postupaka, ispiranje rana učinjeno je kod 14,4% opekotina, skidanje odeće i obuće kod 29,6%, elevacija donjih ekstremiteta kod 8,9% i utopljavanje kod 7,6% povređenih. Ni kod jednog bolesnika iz ove grupe nisu inicijalno određeni procenati opečenih površina, notirani važni podaci o mehanizmu povređivanja i povređenom i nije sprovedena antitetanusna profilaksa. **Zaključak.** Veći broj bolesnika sa teškim opekotinama trebalo bi hospitalizovati, a kod opekotina koje zahvataju više od 10% UPT trebalo bi češće primeniti neophodne inicijalne mere lečenja. Sa druge strane, u početnom lečenju opekotina trebalo bi da se izbegavaju nepotrebni ili štetni postupci.

Ključne reči:
opekotine; trijaža; hospitalizacija; lečenje, greške.

Abstract

Background/Aim. Burns are common injuries with frequency depending on human factors, development of protection, industry and traffic, eventual wars. Organized treatment of major burn injuries has tremendous medical, social and economic importance. The aim of this study was to analyze initial treatment of major and moderate burns, to compare it with the current recommendations and to signify the importance of organized management of burns. **Methods.** In a prospective study 547 adult patients with major burns were analyzed, covering a period of eight years, with the emphasis on the initial hospital admission and emergency care for burns greater than 10% of total body surface area (TBSA). **Results.** In the different groups of major burns, the percentage of hospital admission was: 81.5 in burns greater than 10% TBSA, 37.7 in burns of the functional areas, 54.5 in the III degree burns, 81.6 in electrical burns, 55.9 in chemical burns, 61.9 in inhalation injury, 41.0 in burns in patients with the greater risk and 100 in burns with a concomitant trauma. In the group of 145 patients with burns greater than 10% TBSA, intravenous fluids were given in 87 patients, analgesics in 45, corticosteroids in 29, antibiotics in 23 and oxygen administration in 14. In the same group, wound irrigation was done in 14.4%, removing of the clothing and shoes in 29.6%, elevation of the legs in 8.9% and prevention of hypothermia in 7.6% of the victims. There were no initial estimations of burn extent (percentage of a burn), notes about the patient and injury and tetanus immunizations. **Conclusion.** Based on these findings, it is concluded that there should be much more initial hospital admissions of major burns, and also, necessary steps in the emergency care of burns greater than 10% TBSA should be taken more frequently. On the other side, unnecessary or wrong steps should be avoided in the initial burn treatment.

Key words:
burns; triage; hospitalization; treatment failure.

Uvod

Lečenje teških opeketina je dugotrajno i složeno, a ishod lečenja često je neizvestan i sa brojnim funkcionalnim, estetskim i psihičkim posledicama. Zbog toga, teške opeketine imaju veliki medicinski, socijalni i ekonomski značaj. Iz tih razloga, Američko udruženje za opeketine i Američki koledž hirurga 1999. godine odredili su kriterijume za klasifikaciju, inicijalno lečenje i hospitalizaciju opeketina, koji su danas opšte prihvaćeni¹. Prema tim preporukama lake opeketine mogu da se leče ambulantno, srednje teške i teške opeketine u bolničkim uslovima, a neke od njih u specijalizovanim ustanovama¹⁻³.

Lečenje teških opeketina treba da prolazi kroz nekoliko faza: samopomoć, uzajamna pomoć i prva pomoć, opšta medicinska pomoć i specijalističko lečenje. U svakoj od ovih faza lečenja treba da se preduzmu odgovarajući postupci.

U inicijalnom lečenju opeketina najvažnije je da se prekine ili neutrališe dejstvo agensa koji je uzrokovao opeketinu i da se povređeni ukloni sa mesta povređivanja¹⁻³. Svakako, pri prvom kontaktu sa povređenim, treba da se notiraju važni podaci o mehanizmu povređivanja (vrsta agensa, mesto i vreme povređivanja) i samom bolesniku (telesna masa, postojanje težih bolesti i slično). Korisno je da se rane nekoliko minuta ispiraju mlakom vodom, a ukoliko se radi o manjoj opeketini, poželjno je hlađenje rane. Kod hemijskih opeketina, hidrolavaž je značajnija i treba da traje duže, do jednog sata kod opeketina kiselinama, a 1–3 sata kod opeketina alkalijama. Sa povredenog treba da se ukloni odeća, obuća, nakit i svi predmeti koji stežu, jer oni akumuliranim topotom pogoršavaju stepen oštećenja. Međutim, ako je odeća jaka adherisana za telo, ne treba nasilno da se skida. Nakon toga treba da se odredi ukupna površina opeketine, a za to se preporučuje Land-Brovderova tablica koja je jednostavna za upotrebu i najpreciznija^{1,4}. Od toga zavisi da li povređeni treba da se uputi u bolnicu i koji postupci u lečenju treba da se preduzmu. Povređene regije treba da se pokriju čistim čaršavom ili najbolje takozvanim prvim zavojem za opeketine. Na rane ne treba da se stavljuju nikakve tečnosti, masti ili kreme. Povređene bi trebalo dobro utopliti i sprečiti sve nadne postupke koji mogu da potenciraju hipotermiju (hladne infuzije i dezinficijensi). Radi redukcije hipovolemijskih poremećaja kod većih opeketina, donji ekstremiteti se postavljaju u elevaciju, a ukoliko opeketina nije previše ekstenzivna po površini, u elevaciju treba da se postavi i glava i grudni koš. Kod većih opeketina potrebna je oksigenoterapija, najbolje preko nazalnog katetera. Ukoliko se sumnja u inhalacionu povredu, treba blagovremeno da se uradi endotrahejna intubacija (najbolje nazutrahejna) dok se još uvek nisu razvili edemi. Povredenom se daje analgetik i to kod ekstenzivnijih opeketina isključivo intravenskim putem. Kada se proceni da se radi o opeketinama od preko 15% ukupne površine tela (UPT), potrebno je da se plasiraju 1–2 široke veniske kanile i da se započne infuziona terapija kristaloidima, najbolje Ringer-laktatom. Primena drugih infuzionih rastvora u ovoj fazi lečenja opeketinskog šoka smatra se nepodobnom. Kod većih opeketina nastupa opeketinski šok i periferna vazokonstrikcija, pa lekovi ne mogu da se resorbuju posle

intramuskularne aplikacije. Zbog toga, trebalo bi sprovesti antitetanusnu profilaksu što ranije. Od ukupne površine opeketine zavisi da li je neophodna reanimacija infuzijama. Tačno vreme povređivanja značajno je, jer se od tog momenta računa prvi period infuzione terapije (prva 24 sata). Važno je da se zna koji je agens izazvao opeketinu, zato što se neke od opeketina leče specifično, kao na primer električne i hemijske⁵. Mesto povređivanja bitan je podatak, kao na primer kod opeketina plamenom u zatvorenom prostoru, zbog mogućnosti nastanka inhalacione povrede koja pogoršava ishod lečenja za oko 50%. Na osnovu telesne mase povredenog računa se količina potrebnih infuzija. Ove podatke trebalo bi notirati odmah, jer je povredeni i sa najtežom opeketinom (u odsustvu inhalacione povrede), inicijalno, uvek svestan i bistrog senzorijuma. Ukoliko se planira transport povređenog vazdušnim putem potrebno je da se plasira nazogastrična sonda radi dekompresije gasova na velikim visinama.

Bolničko lečenje trebalo bi da obezbedi i primarnu hiruršku obradu rana, urgentne intervencije, nastavak reanimacije kristaloidima i upućivanje bolesnika u specijalizovanu ustanovu u kojoj postoje uslovi za operativno lečenje opeketina, kontrolu imunskog i metaboličkog statusa, lečenje infekcije, fizikalnu terapiju i lečenje postopeketinskih sekveala^{1,4,6}.

Imajući u vidu značaj organizovanog lečenja opeketina, cilj rada bio je da se analiziraju podaci o inicijalnom lečenju teških opeketina u Kliničkom centru Kragujevac i da se uporede sa svetskim preporukama.

Metode

Prospektivnom studijom u periodu od osam godina (1997–2004) obrađeni su podaci o inicijalnom lečenju 547 odraslih bolesnika sa opeketinama iz grupe teških opeketina, kao i podaci o lečenju 178 bolesnika sa opeketinama koje su zahvatale preko 10% UPT. Korišćeni su protokoli pregleda specijaliste za plastičnu hirurgiju u Kliničkom centru Kragujevac. Nakon toga, dobijeni rezultati upoređeni su sa preporukama Američkog udruženja za opeketine (ABA) za klasifikaciju opeketina prema stepenu težine povrede i lečenje teških opeketina (tabela 1). Kriterijumi za prijem u specijalizovanu ustanovu po ABA protokolu bili su: opeketine delimične debljine na više od 10% UPT, opeketine koje zahvataju lice, šake, stopala, genitalije, perineum ili velike zglobove, opeketine III stepena u bilo kojem starosnom dobu, električne opeketine, uključujući i udar groma, hemijske opeketine, inhalaciona povreda, opeketine kod bolesnika sa postojećim oboljenjima koja mogu da komplikuju lečenje, prolongiraju oporavak ili utiču na mortalitet, opeketine i udružene povrede, opeketine kod dece ukoliko u bolnici ne postoji kvalifikovani personalni i materijalno-tehnički uslovi za lečenje dece, opeketine kod bolesnika kod kojih je potrebna posebna socijalna i psihička podrška ili dugotrajna rehabilitacija¹.

U prvom delu rada analizirano je primarno upućivanje u bolnicu i hospitalizacija povređenih iz grupe teških opeketina. U drugom delu rada ispitana je primena važnih postupaka u početnom lečenju opeketina koje zahvataju preko 10%

Tabela 1**Klasifikacija opeketina prema težini (American Burn Association)**

Lake opeketine	srednje opeketine	teške opeketine
I stepena	II stepena 10–20% UPT kod odraslih	II stepena > 20% UPT kod odraslih
II stepena < 10% UPT kod odraslih	II stepena 5–10% UPT kod dece i starih	II stepena > 10% UPT kod dece i starih
II stepena < 5% UPT kod dece i starih	III stepena 2–5% UPT	III stepena > 5% UPT
III stepena < 2% UPT		opeketine funkcionalnih regija električne opeketine hemijeske opeketine radijacione opeketine inhalaciona povreda udružene povrede opeketina kod osobe sa povećanim rizikom (hronične bolesti)

Deca = mladi od 10 godina; odrasli = 10 do 50 godina; stari = stariji od 50 godina

UPT = ukupne površine tela

UPT. Pored toga analizirano je da li su u početku lečenja primjenjeni svi neophodni postupci, kao i da li je bilo nepotrebnih ili pogrešnih terapijskih postupaka.

Rezultati

Od ukupnog broja povređenih (178) sa opeketinama koje su zahvatale preko 10% površine tela (II, III stepena i kombinovane), u bolnicu je odmah upućeno 84,8% povređenih i hospitalizovano 81,5%. Opeketine funkcionalnih regija zadobilo je 247 povređenih (45,15%). Među njima bilo je 174 izolovane opeketine II ili III stepena (70,44%) u jednoj od funkcionalnih regija kao što su lice, vrat, šaka, stopalo, genitalije, perineum, dojke i regije većih zglobova. Iz ove grupe povređenih sa opeketinama funkcionalnih regija, 212 bolesnika (85,83%) unutar nekoliko časova upućeno je u bolnicu, a hospitalizovano njih 93 (37,65%). Sto trideset i četiri povređeni (24,49%) zadobili su opeketine III stepena različite veličine i lokalizacije, od kojih je 121 bolesnik (90,29%)

upućen u bolnicu, a 73 bolesnika (54,47%) su zadržani na daljem lečenju. Osim termičkih opeketina, koje su bile najčešće (79,89%), 110 bolesnika zadobilo je električne ili hemijske opeketine. Od 76 povređenih (13,89%) sa električnim opeketinama, 96,1% upućeno je u bolnicu, a 81,6% hospitalizovano. U grupi hemijskih opeketina bilo je 34 povređenih (7,47%), od kojih je 28 upućeno u bolnicu (82,35%), a 19 zadržano radi daljeg lečenja (55,98%).

Kod 21 ispitanika nastupila je opeketina sa inhalacionim povredom (3,84%), od kojih je 61,9% hospitalizovano. U grupi opeketina kod osoba sa povećanim rizikom zbog težih hroničnih bolesti kao što su dijabetes melitus, arterijska hipertenzija i drugo, bilo je 78 povređenih (14,26%) i 32 hospitalizacije (41,02%). Kada su opeketine bile udružene sa drugim povredama, svi povređeni su odmah upućeni u bolnicu, dok je 85,7% hospitalizovano (tabele 2 i 3).

U grupi od 145 povređenih sa opeketinama na više od 10% površine tela, u inicijalnom lečenju pre hospitalizacije, primjenjeni su sledeći postupci: ispiranje rana kod 21, skida-

Tabela 2**Vrsta i primarno lečenje teških opeketina**

Vrsta opeketine	Broj opeketina (n)	Upućeni u bolnicu (%)	Hospitalizovani (%)
Opeketine > 10% ukupne površine tela	178	151 (84,8)	145 (81,5)
Opeketine funkcionalnih regija	247	212 (85,8)	93 (37,7)
Opeketine III stepena	134	121 (90,3)	73 (54,5)
Električne opeketine	76	73 (96,1)	62 (81,6)
Hemijeske opeketine	34	28 (82,4)	19 (55,9)
Inhalacione povrede	21	19 (90,5)	13 (61,9)
Opeketine kod osoba sa težim bolestima	78	54 (69,2)	32 (41,0)
Opeketine i udružene povrede	21	21 (100,0)	18 (85,7)

Tabela 3**Inicijalni postupci kod opeketina > 10% ukupne površine tela pre hospitalizacije**

Inicijalni postupci	Broj bolesnika (%)
Ispiranje rana	14,5%
Skidanje odeće i obuće	29,6%
Elevacija donjih ekstremiteta	8,9%
Prevencija hipotermije	7,6
Evaluacija težine povrede (određivanje površine opeketine u %)	0%
Notiranje podataka o pacijentu i povredi	0%
Oksigenoterapija	9,6%
Analgetska terapija	31,0%
Antitetanusna profilaksa	0%
Infuziona terapija	60%

nje odeće i obuće kod 43, elevacija donjih ekstremiteta kod 13, utopljavanje kod 11, oksigenoterapija kod 14, analgetkska terapija kod 45, kanilacija periferne vene i infuziona terapija kod 87 bolesnika (tabela 4).

Analizom početka lečenja, uočeno je da su kod nekih bolesnika primjenjeni nepotrebni ili pogrešni postupci (tabela 3). Kod 62 povređena upotrebljen je neadekvatan infuzioni rastvor (NaCl, rastvori glikoze, Hemacel), 35 bolesnika primilo je analgetik na neodgovarajući način (intramuskularno), 29 ispitanika dobilo je kortikosteroide, a antibiotike 23 povređena. Osim toga, kod 44 bolesnika stavljeno je paramedicinski preparat na rane, a kod 113 povređenih rađena je hirurška obrada opeketinskih rana pre hospitalizacije i pre početka reanimacije opeketinskog šoka (tabela 4).

kod kojih je praktično uvek potrebno operativno lečenje, polovina nije inicijalno hospitalizovana. Povređenih sa hemijskim opeketinama primarno je hospitalizovano 55,9%, a sa električnim opeketinama taj procenat bio je veći (81,6%). Povređenih sa opeketinama sa udruženim povredama hospitalizovano je 85,7%.

Analiza važnih inicijalnih postupaka pre hospitalizacije kod opeketina preko 10% UPT, pokazala je da su te mere preduzimane u malom procentu (0–60%). Ni kod jednog povređenog nije odmah određena ukupna površina opečenih regija u procentima, niti su notirani važni podaci o mehanizmu povređivanja i povređenom. Takođe, u analiziranom uzorku, ni kod jednog opečenog bolesnika nije odmah sprovedena antitetanusna profilaksma. Prevencija hipotermije važ-

Nepotrebni ili pogrešni postupci u inicijalnom lečenju opeketina

Postupci	Broj bolesnika (%)
Hirurška obrada većih opeketina pre započinjanja reanimacije	77,9
Pogrešna vrsta infuzionog rastvora	42,8
Stavljanje paramedicinskih preparata na rane	30,3
Intramuskularno davanje anagetičkih opeketina > 15%	24,1
Primena kortikosteroida	20,0
Primena antibiotika	15,9

Diskusija

Preporuke vodećih organizacija za lečenje opeketina, usmerene su posebno na inicijalno klasifikovanje, trijažu i početne mере u lečenju povređenih. Neophodno je da se što ranije odredi težina opeketine i preduzmu određeni terapijski postupci. Na osnovu težine opeketine donosi se odluka o daljem lečenju, a povređeni iz kategorije srednjih i teških opeketina se hospitalizuju^{1,2}.

Apsolutne indikacije da se povređeni odmah uputi u bolnicu i hospitalizuje su opeketine II stepena koje zahvataju više od 10% UPT, opeketine III stepena koje zahvataju više od 2% UPT, opeketina u nekoj od funkcionalnih regija, osim ukoliko se radi o opeketinama I stepena, sve inhalacione povrede, sve električne, hemijske i radikalne opeketine, kao i opeketine kod osoba sa težim formama hroničnih bolesti, kao što su dijabetes melitus, arterijska hipertenzija, bubrežna oboljenja i drugo^{1-3,6,7,8}. Ambulantno lečenje preporučuje se samo kod osoba sa lakin opeketinama. Na osnovu dobijenih rezultata vidi se da su u kategoriji teških opeketina, jedino povređeni sa udruženim povredama odmah svi upućeni u bolnicu. U drugim grupama povređenih sa teškim opeketinama, procenat upućivanja u bolnicu neposredno nakon povrede kretao se 69,2–96,1%.

Kada se analiziraju podaci o hospitalizacijama, vidi se da od povređenih sa opeketinama od preko 10% UPT, koje mogu da dovedu do opeketinskog šoka i letalnog ishoda, nije hospitalizovana jedna petina. Kod opeketina funkcionalnih regija, hospitalizovan je skoro svaki treći povređeni, što može znatno da utiče na rezultat i dužinu lečenja. Slično je i u kategoriji opeketina kod osoba sa povećanim rizikom zbog hroničnih oboljenja, gde je procenat hospitalizacije bio samo 41%. Od povređenih sa dubokim opeketinama (III stepen),

na je i jednostavna mera u inicijalnom lečenju opeketine^{1,3,4}. U ispitanoj grupi, utopljavanje povređenog učinjeno je kod svega 7,6% slučajeva. Elevacija donjih ekstremiteta primenjena je kod samo 13 od ukupno 145 povređenih, a oksigenoterapija kod svega 9,6% povređenih. Kratkotrajno ispiranje opeketinskih rana treba da se učini još na mestu povrede, a pogotovo važno je kod hemijskih opeketina. To je učinjeno samo kod 21 povređenog. Skidanje odeće, obuće i drugih predmeta uradeno je kod manje od trećine povređenih. Od 145 povređenih, analgetik pre hospitalizacije dobilo je njih 45 (31,0%). Opeketine koje zahvataju preko 20% tela kod odraslih, odnosno preko 15% kod dece ili ako su sve duroke, dovode do opeketinskog šoka. Tada je potrebna supstitucijska terapija koja mora da se sproveđe isključivo intravenskim putem zbog prisutnog paralitičkog ileusa. Infuzionu terapiju pre hospitalizacije nije dobilo 40% ispitanika.

U inicijalnom lečenju analiziranih opeketina uočeno je više nepotrebnih ili pogrešnih postupaka. U prva 24 sata od povrede, za supstitucijsku terapiju preporučuje se Ringer laktat. Od 87 povređenih koji su dobili infuziju, Ringer laktat primenjen je samo kod 25 povređenih (28,7%). Analgetkska terapija sprovedena je kod 45 povređenih sa opeketinama preko 10% UPT, ali je čak kod 77,8% ispitanika analgetik dat intramuskularno, a to se smatra pogrešnim zbog periferne vazokonstrikcije. Kortikosteroidi i preventivno davanje antibiotika ne preporučuju se kod opeketina, a na osnovu dobijenih rezultata vidi se da su i ovi lekovi korišćeni^{1,3,4,7}.

Stavljanje paramedicinskih preparata na rane neprihvatljivo je i najčešće štetno. Zabeleženo je kod 44 povreda. Sprovođenje hirurške obrade opeketinskih rana pre nego što se povređeni hospitalizuje i započne reanimacija smatra se pogrešnim^{1,3,4,6}. Takav redosled u zbrinjavanju opeketina preko 10% UPT primenjen je kod čak 77,9% povređenih.

Nepridržavanje kriterijuma koji se odnose na inicijalnu hospitalizaciju opeketina i preduzimanje početnih mera u lečenju, kao i primena raznih nepotrebnih ili štetnih postupaka, može u značajnoj meri da negativno utiče na tok, ishod i dužinu lečenja.

Zaključak

Kod povređenih koji su bili upućeni u Klinički centar Kragujevac, postoje značajna odstupanja od preporuka za

inicijalno lečenje teških i srednje teških opeketina. Zbog toga, potrebno je da se sprovodi kontinuirao informisanje stanovništva o pravilnoj samopomoći, uzajamnoj pomoći i prvoj pomoći kod opeketina i značaju blagovremenog odlaska kod lekara. Lekari bi trebalo da se pridržavaju kriterijuma koji se odnose na klasifikaciju opeketina prema težini, indikacije za hospitalizaciju i preduzimanje inicijalnih mera lečenja. Zbog toga, bilo bi korisno uvođenje protokola lečenja prema preporukama ABA.

LITERATURA

1. Appendix B to hospital resources document. Guidelines for service standards and severity classifications in the treatment of burn injury. American Burn Association. Bull Am Coll Surg 1984; 69(10): 24–8.
2. Wedder V, Künzi W, Bürgi U, Meyer VE. Care of burns victims in Europe. Burns 1999; 25(2): 152–7.
3. Allison K. The UK pre-hospital management of burn patients: current practice and the need for a standard approach. Burns 2002; 28(2): 135–42.
4. Demling RH, LaLonde C, editors. Burn Trauma. New York: Thieme Medical Publishers; 1989.
5. Fish RM. Electric injury, part I: treatment priorities, subtle diagnostic factors, and burns. J Emerg Med 1999; 17(6): 977–83.
6. Herndon DN, Spies M. Modern burn care. Semin Pediatr Surg 2001; 10(1): 28–31.
7. McGill V, Kowal-Vern A, Gamelli RL. Outcome for older burn patients Arch Surg 2000; 135(3): 320–5.
8. Roth JJ, Hughes WB. The essential burn unit handbook. St. Louis: Quality Medical Publishing; 2004.

Rad je primljen 26. XI 2007.



Ispitivanje stabilnosti smeše za totalnu parenteralnu ishranu koja se priprema u bolničkoj apoteci

Stability investigation of total parenteral nutrition admixture prepared in a hospital pharmacy

Dušica Mirković, Mirjana Antunović, Vesna Putić, Dragana Aleksić

Vojnomedicinska akademija, Institut za farmaciju, Beograd

Apstrakt

Uvod/Cilj. U slučajevima kada bolesnici ne mogu peroralno, niti enteralno da se hrane, parenteralna ishrana je metoda lečenja koja omogućava uspešniji i brži oporavak, što značajno skraćuje hospitalizaciju, smanjuje cenu lečenja i stepen mortaliteta. Smeše za totalnu parenteralnu ishranu (TPI) složeni su sistemi koji sadrže rastvore amino kiseline, ugljenih hidrata, emulziju masti, makroelektrolite (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-}), oligoelemente, hidro- i liposolubilne vitamine, heparin, insulin i vodu. S obzirom na pomenutu kompleksnost, posebnu pažnju treba obratiti na fizičko-hemijsku i mikrobiološku stabilnost mešavina zbog interakcija između komponenti, koje je ponekad vrlo teško analizirati. Cilj rada bio je da se ispita stabilnost smeše za TPI pripremljene u bolničkoj apoteci. **Metode.** Smeša za TPI izrađena je u laminarnoj komori, primenom tehnike aseptičnog rada, na osnovu definisanog redosleda dodavanja pojedinih komponenti i prema utvrđenim pravilima dodavanja aditiva u osnovne rastvore. Rastvori su prebačeni u sterilne višeslojne kese od etilen-vinil-acetata. Nakon izrade i laganog homogenizovanja, praćena je fizičko-hemijska i mikrobiološka stabilnost smeše u različitim vremenskim periodima. Procena fizičke stabilnosti smeše za TPI vršena je na osnovu vizuelnog pregleda, određivanjem pH vrednosti i određivanjem veličine kapi. Ispitivanje sterilitetu i prisustva pirogena izvršeno je po propisu Ph. Jug.V. **Rezultati.** Primenjenim fizičkim i mikrobiološkim postupcima pokazano je da se pripremljena smeša za TPI u toku 60 časova nije promenila u vizuelnom smislu, nije došlo do promene pH vrednosti, kao ni do promene veličine kapi emulzije. Kapi su bile manje od 5 μm , što je u skladu sa zahtevima većine farmakopeja. **Zaključak.** Praćenje stabilnosti smeše za TPI, pripremljene u bolničkoj apoteci, ukazuje da je ovaj preparat stabilan najmanje 60 časova posle pripreme.

Ključne reči:

ishrana, parenteralna, totalna; lečenje; lekovi, stabilnost; apoteka, bolnička.

Abstract

Background/Aim. In the cases when nutrition of patients can not be orally nor enterally performed, parenteral nutrition is a method of the therapy that provides more successful and rapid recovery. In that way, hospitalization can be significantly shorter, healing costs reduced and mortality minimized. Total parenteral nutrition (TPN) admixtures are the most complex systems which contain amino acids, carbohydrates, lipid emulsion, macroelectrolytes (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-}), oligoelements, hydro- and liposoluble vitamins, heparin, insulin and water. Concerning the mentioned complexity, special attention should be payed to physico-chemical and microbiological stability of a mixture, because of interactions among components, that can be very hard to analyze. The aim of this study was to investigate the problem of stability of TPN admixtures prepared in a hospital pharmacy. **Methods.** Admixture TPN was aseptically prepared in laminar air – flow environment on the basis of the specified order in supplementing components and additives to basic solutions. Solutions were kept in sterile multicompartment ethylene-vinyl-acetate bags. After preparation and slow homogenization, TPN admixtures were submitted to physico-chemical and microbiological stability analyses in various period of time. The assessment of physical stability of TPN admixture was done on the basis of visual inspection, determination of pH value and measuring of particle size. The investigation of sterility and pyrogenic test were performed according to Ph. Yug. V regulations. **Results.** Physico-chemical and microbiological analyses were applied and no significant changes in visual sense, pH value and droplet size stability of the TPN admixture were observed during the period of 60 hours. The lipid droplets were smaller in size than 5 μm , that is the most common pharmacopoeia requirement. **Conclusion.** The results of our study confirmed that a TPN admixture prepared in a hospital pharmacy can be stored without stability loss for at least 60 hours.

Key words:

parenteral nutrition, total; therapeutics; drug stability; pharmacy service, hospital.

Uvod

Ishrana je jedan od osnovnih preduslova za održavanje funkcija živih organizama. Zbog toga, jasno je da se posebna pažnja mora obratiti na podatak da je oko 20–30% od ukupno hospitalizovanih bolesnika neuhranjeno, bilo da su takvi primljeni u bolnicu ili su to postali u toku lečenja. Nutritivne potrebe mogu se obezbediti *per os* ishranom ukoliko je to moguće, enteralnom ishranom i parenteralnom ishranom. Ishrana bolesnih kvalitativno se ne razlikuje od ishrane zdravih; način hranjenja jedini je faktor koji ih razdvaja.

U poslednjih četrdesetak godina, totalna parenteralna ishrana (TPI), kao specifičan oblik intravenske ishrane, doživila je značajan napredak sa tehničkog, terapijskog i farmaceutskog aspekta.

Parenteralna ishrana se koristi u stanjima u kojima je onemogućena ishrana peroralnim putem, kada je organizam primoran da troši sopstveno tkivo u cilju nadoknade hranljivih supstrata.

Spektar bolesti i kliničkih stanja koje bezuslovno zahtevaju ishranu parenteralnim putem veoma je širok. Primarna indikacija za primenu TPI je kod bolesnika koji ne mogu da jedu, ne bi trebalo da jedu, ne žele da jedu ili ne mogu da jedu dovoljno. Uopšteno rečeno, TPI indikovana je kod obolegenja digestivnog trakta (inflamacijskih oboljenja creva, resekcija tankog creva, malapsorpcijskog sindroma, npr. *Morbus Crohn*, visokodrenažne fistule tankog creva, akutnog pankreatita, neadekvatnog nutritivnog unosa (povećane energetske potrebe, kao što su opekontine trećeg stepena, teške traume, politraume, sepsa), bolesnika koji su preživeli nekoliko tetanusa, hipoproteinemiju, tumora i lezija centralnog nervnog sistema (moždana apopleksija, neurohirurški zahvati, koma), psiholoških faktora (psihogeno povraćanje, anoreksija nervosa, teška depresija), kod bolesnika sa lošim nutritivnim statusom koje je potrebno podvrgnuti hirurškom tretmanu, kod preoperativne pripreme kahektičnih bolesnika i u postoperativnom periodu radi zadovoljavanja povišenih energetskih potreba. Veoma važna oblast primene takvog načina ishrane je pedijatrija (ishrana prevremeno rođene dece i novorođenčadi sa teškim kongenitalnim anomalijama digestivnog trakta koje je moguće korigovati hirurškim putem, kao i odojčadi sa poremećenom resorcijom iz digestivnog trakta¹).

U novije vreme, pod konceptom TPI podrazumeava se obezbeđivanje svih hranljivih sastojaka neophodnih za normalno funkcionisanje tkiva i organa u jedinstvenoj mešavini, prema dnevnim individualnim potrebama bolesnika.

Mešavine za TPI složeni su sistemi emulzijskog tipa koji u jednoj dozi (*All in One*, *Big bag*, sve u jednom) sadrže rastvore amino-kiselina (esencijalne, semiesencijalne i neesencijalne), rastvore ugljenih hidrata (glukozu i fruktozu), emulziju masti, elektrolite (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Cl⁻, SO⁴²⁻, PO³³⁻), oligoelemente, vitamine (hidro- i liposolubilne), heparin, insulin i vodu^{2,3}.

S obzirom na činjenicu da su kvalitet i stabilnost nekog lekovitog proizvoda osnovni preduslovi za njegovu efikasnost, jasno je da se posebna pažnja mora obratiti na stabilnost mešavine za TPI koja sadrži preko 50 komponenti⁴.

U većim zdravstvenim ustanovama formiraju se posebne organizacijske jedinice i u njima timovi koje čine lekari kliničari različitih specijalnosti, odgovorni za procenu stanja uhranjenosti bolesnika i propisivanje režima intravenske ishrane, farmaceuti – specijalisti farmaceutske tehnologije koji izrađuju mešavine za TPI, dijetetičari koji učestvuju u proceni nutritivnog statusa bolesnika i propisivanju hrane i posebno obučene medicinske sestre⁵. Zajednički cilj je uspešniji i brži oporavak bolesnika, skraćenje hospitalizacije, a time i cene lečenja i, naravno, smanjenje stepena mortaliteta.

Cilj rada bio je da se u uslovima bolničke apoteke izrade smeše za TPI i ispitaju neki od najvažnijih parametara koji definišu njihovu stabilnost.

Metode

Smeša za TPI izrađena je na osnovu sastava prikazanog u tabeli 1. Kao izvor azota, odnosno amino kiselina, korišćen je Vamin® 14, preparat firme Fresenius Kabi. Od iste firme potiče i emulzija masti komercijalnog naziva Intralipid® 20%, kao i preparat fosfata (Addiphos®). Rastvori ugljenih hidrata (*Glucosi infundibile* 200 mg/ml i 500 mg/ml), kao i elektrolita (*Natrii chloridi concentrata ad infundibile* 100 mg/ml, *Kalii chloridi concentrata ad injection* 74,5 mg/ml, *Magnesii sulphas injection* 250 mg/ml i *Calcii chloridi injection* 100 mg/ml) proizvedeni su u bolničkoj apoteci Vojnomedicinske akademije u Beogradu.

Tabela 1
Sastav i energetska vrednost ispitivane smeše

Elementi smeše	
Azot (g/l)	5,83
Amino kiselina (g/l)	35,42
Glukoza (g/l)	104,18
Masti (g/l)	41,67
Natrijum (mmol/l)	33,34
Kalijum (mmol/l)	25,00
Kalcijum (mmol/l)	1,67
Magnezijum (mmol/l)	1,67
Hloridi (mmol/l)	49,17
Fosfati (mmol/l)	8,33
Ukupna zapremina smeše (ml)	2399,6
Energetska vrednost smeše (kcal)	2350

Ispitivana smeša za TPI (tabela 1) izrađena je u lamiarnoj komori po propisima tehnike aseptičnog rada, prema utvrđenim pravilima dodavanja aditiva (kako količine, tako i redosleda) u osnovne komponente. Najpre je izrađena osnovna smeša koja se sastoji od ugljenih hidrata i amino kiselina. Rastvori elektrolita (NaCl, KCl, CaCl₂, MgSO₄) dodati su u rastvore amino kiselina, a fosfati u ugljene hidrate. Aditivi su dodavani u osnovne rastvore preko bakteriološkog filtra promera 0,22 µm, a zatim je, korišćenjem vakuum aparata, sadržaj prebacivan u sterilne i apirogene kese od etilen-vinil-acetata². Nakon zatapanja kese i lagane homogenizacije, kao završnog postupka, preparat je signiran. Stabilnost pripremljene smeše praćena je neposredno nakon izrade (nulto vreme), nakon 12 sati (period u kome se bolesniku infundira pripremljena smeša) i nakon 60 sati (48 sati čuvanja na 2–8 °C i 12 sati čuvanja na sobnoj temperaturi). Intervalli is-

pitivanja odabrani su zbog neophodnosti primene ovih infuzionih sistema u toku perioda vikenda i praznika.

U ovom radu, akcenat je stavljen na određivanje uslova pod kojima se održava stabilnost smeše za TPI. Posebno su razmotreni aspekti fizičke i mikrobiološke stabilnosti smeše za TPI. Ispitivanje je obuhvatilo vizuelni pregled, merenje pH vrednosti, određivanje veličine kapi intaktne emulzije masti (Intralipid® 20%, Fresenius Kabi) i izrađene smeše u definisanim vremenima, kao i test sterilnosti i pirogenosti.

Vizuelna procena obavljana je na osnovu kriterijuma formiranja krema, agregata, flokulata ili odvajanja faza emulzije.

Određivanje pH vrednosti izrađene smeše vršeno je potenciometrijski, pomoću pH-metra (PHM61 „Radiometer“ – Kopenhagen)^{5–7}.

Vizuelna procena je obavljena na osnovu kriterijuma formiranja krema, agregata, flokulata ili odvajanja faza emulzije⁸.

Merenje veličine kapi emulzije vršeno je mikroskopskom metodom pri uvećanju od 400 puta i razblaženju uzorka vodom za injekcije u odnosu 1:3. Obrada dobijenih rezultata obavljena je korišćenjem sistema za imidž analizu (*Image Analysis*). Kapi masti u parenteralnim emulzijama najčešće nisu pravilnog sfernog oblika i gotovo uvek razlikuju se međusobno po veličini, tako da je u svakom uzorku prisutna izvesna polidisperznost. Zbog toga se pri merenju ne može koristiti pojам veličina kapi, već širi pojам – raspodela veličina kapi.

Biološki testovi – ispitivanje sterilnosti i prisustva pirogenih supstancija izvršeno je po propisima Ph. Yug. V.

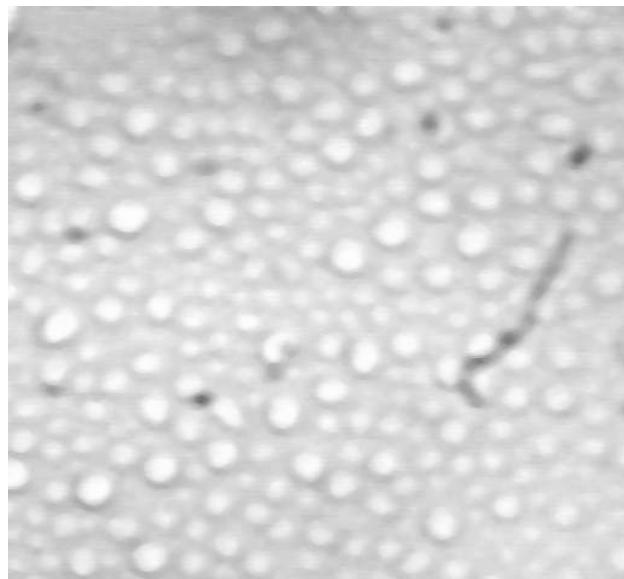
Rezultati

Vizuelnim pregledom ispitivane smeše u definisanim vremenskim intervalima nije uočena promena homogenosti emulzije.

Merenjem pH vrednosti dobijeni su sledeći rezultati: u trenutku izrade pH vrednost bila je 5,75, posle 12 sati – 5,72, a nakon 60 sati takođe 5,72 (tabela 2).

U tabeli 3 prikazana je vrednost merenja veličine kapi intaktne emulzije masti (Intralipid® 20%). Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da je maksimalna veličina kapi u intaktnoj emulziji masti 2 µm i da su najviše zastupljene kapi veličine od 0,5 µm do 1 µm (62,5%).

Pregledom tabele 3 i slike 1 koje prikazuju raspodelu veličina kapi smeše neposredno nakon izrade (nulto vreme, 0) uočava se da su procentno najviše zastupljene kapi veličine od 0,5 µm do 1 µm (64,42%).



Sl. 1 – Mikroskopski prikaz kapi ispitivane smeše za totalnu parenteralnu ishranu u trenutku izrade (nulto vreme)

Tabela 2

pH vrednosti* ispitivane smeše, kao i svih komponenti u različitim vremenskim intervalima

Pripremljeni rastvor / korišćeni rastvor	Vremenski interval (h)		
	0	0 + 12	48 + 12
Smeša za totalnu parenteralnu ishranu	5,75	5,72	5,72
Vamin® 14 (Fresenius Kabi)	5,60		
<i>Glucosi infundibile</i> 200 g/l	4,30		
<i>Glucosi conc. ad infundibile</i> 500 g/l	3,85		
Intralipid® 20% (Fresenius Kabi)	8,0		
<i>Natrii chloridi conc. ad infundibile</i> 100 g/l	6,50		
<i>Kalii chloridi conc. ad infundibile</i> 74,5 g/l	6,10		
<i>Calcii chloridi inj.</i> 100 g/l	5,75		
<i>Magnesii sulphatis inj.</i> 250 g/l	6,40		

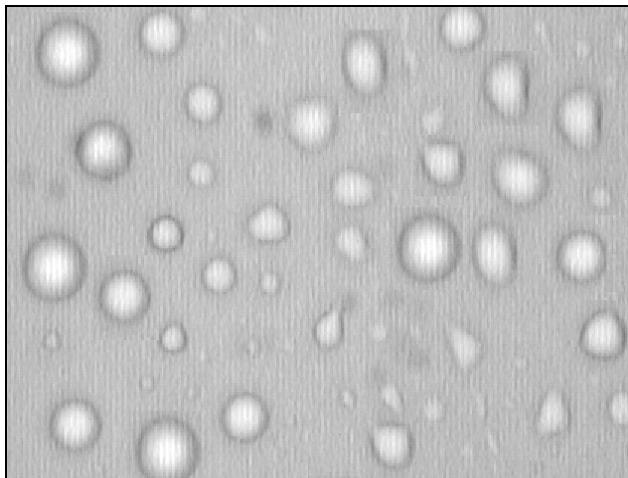
* izraženo kao aritmetička sredina tri merenja

Tabela 3

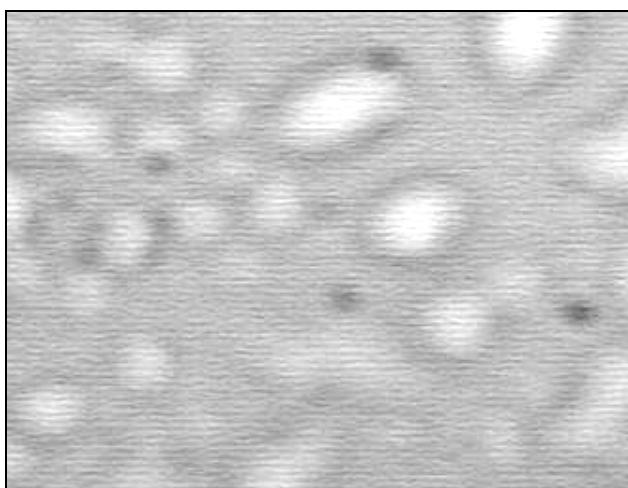
Procentna zastupljenost veličina kapi masti

Veličina kapi masti (µm)	Intaktna emulzija (Intralipid® 20%)	Ispitivana smeša		
		vremenski interval (h)	0	0 + 12
0–0,5	31,25		22,12	14,29
0,5–1	62,50		64,42	28,57
1–2	6,25		11,54	42,86
2–5	–		1,92	14,29
–	0,59±0,19		0,76±0,36	1,20±0,72
				1,49±0,76

Iz slike 2 i tabele 3 (nulto vreme + 12 časova čuvanja na sobnoj temperaturi) i slike 3, kao i tabele 3 (48 časova čuvanja na 2–8 °C, + 12 časova čuvanja na sobnoj temperaturi) može se uočiti veća procentna zastupljenost agregata veličine od 1 µm do 2 µm (42,86% i 48,00%). Međutim, to su još uvek vrednosti koje se nalaze ispod graničnih 5 µm (Ph. Yug. IV), kao i ispod 10 i 25 µm (USP XXIII).



Sl. 2 – Mikroskopski prikaz kapi ispitivane smeše za totalnu parenteralnu ishranu u vremenu 0 + 12 časova



Sl. 3 – Mikroskopski prikaz kapi ispitivane smeše za totalnu parenteralnu ishranu u vremenu 48 + 12 časova

Ispitivana smeša pod svim uslovima čuvanja ostala je sterilna i apirogena.

Diskusija

Uporedno sa razvojem saznanja o potrebama organizma za hranljivim materijama, kao i uticaju različitih oboljenja na nutritivni status bolesnika, mešavine za parenteralnu ishranu postajale su sve složenije. Kako su zahtevi podrazumevali da u njihovom sastavu budu prisutne sve hranljive komponente, tako je bilo sve teže postići i održati njihovu fizičko-hemijsku stabilnost i mikrobiološku ispravnost u toku deklarisanog roka upotrebe^{8,9}.

Zbog svakodnevne primene intravenske ishrane, a posebno TPI i značaja koji imaju u medicini, zadaci postavljeni ciljem rada dali su rezultate koji su veoma korisni za praktičnu primenu.

Tabela 2 prikazuje pH vrednosti ispitivane smeše za TPI, kao i komponente koje ulaze u njen sastav. Može se uočiti da je smeša imala pH vrednost približnu onoj koju poseduje rastvor amino kiselina i da je ostala nepromenjena u ispitivanom vremenskom periodu. Rastvori glukoze su kisele pH vrednosti i, ukoliko bi se mešali sa emulzijom masti bez rastvora amino kiselina, brzo bi se alkalni pH emulzije masti sveo na kiseli pH i tako destabilizovao mešavinu. Poznato je da je elektrokinetički potencijal, zeta potencijal, faktor stabilnosti emulzija masti. U rasponu pH od 5,0 do 10,0 zeta potencijal iznosi 39 mV. Svaka promena pH vrednosti izvan ovog opsega dovodi do smanjenja zeta potencijala, tj. do smanjenja elektrostatičkih odbojnih sila između kapi masti, što uzrokuje njihovu aggregaciju i, na kraju, dolazi do odvajanja faza¹⁰. Amino kiseline deluju zaštitno tako što se ubacuju u međuprostor ulje/voda i pojačavaju mehaničku barijeru koju čini sam emulgator, a takode se svojim puferskim kapacitetom opiru svakoj promeni pH².

Kao što je već napomenuto, stabilnost smeše za TPI praćena je vizuelnim pregledom i mikroskopskim merenjem promene veličine kapi emulzije. Prosečna veličina kapi u intaktnoj emulziji bila je 0,2–0,4 µm. Dodavanje elektrolita, kao i promena pH vrednosti emulzije, utiču na promenu veličine kapi emulzije¹¹. Prema Ph. Yug. IV, gornja granica veličine masnih kapi u smešama za TPI je 5 µm. Teoretski, opasnost za parenteralno davanje predstavljaju čestice veće od 7 µm (prosečna veličina eritrocita) koje mogu dovesti do embolije.

Mada se u većini studija pokazuje da su emulzije, kao farmaceutski oblik, stabilne kada se nađu u smeši, postoje ograničenja koja se odnose na dodavanje elektrolita, a posebno viševalentnih katjona. U toku prošle decenije prezentovani su brojni radovi iz oblasti ispitivanja stabilnosti preprata za TPI, ali većina autora predlaže da se stabilnost svake izrađene smeše obavezno verifikuje i da dobijeni rezultati ne mogu biti opšteprihvaćeni^{4, 5, 8, 9, 11–13}.

Distribucija veličina kapi i pouzdanost (stabilnost) intravenskih emulzija zavise od većeg broja promenljivih, od kojih su najvažnije količina elektrolita koji se dodaju i vreme koje protekne od trenutka izrade do trenutka primene smeše¹³.

Na osnovu rezultata merenja veličine kapi, jasno se vidi da u toku ispitivanog perioda dolazi do povećanja veličine kapi, odnosno da zastupljenost kapi većih dimenzija raste dužinom vremenskog intervala ispitivanja. Ova pojava može se objasniti prisustvom dodatih elektrolita (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} i Mg^{2+}) koji neutrališu negativno nanelektrisanje emulzionih kapi. U momentu njihovog minimalnog nanelektrisanja, tj. kada je zeta potencijal 10–0 mV, odbojne sile između kapi slabe i one se udružuju u aggregate, a to vodi ka destabilizaciji smeše. To je posebno potencirano prisustvom dvovalentnih katjona koji grade most između dve kapi masti. Reakcija se produžava i usložnjava spajanje kapi tokom vremena koje je proteklo od trenutka izrade smeše. Međutim, i u ovom slučaju, amino kiseline svojom sposobnošću da kompleksiraju

dvovalentne katjone smanjuju njihovu aktivnost i stabilizuju smešu¹⁴.

Prema našim iskustvima, TPI predstavlja efikasnu pomoćnu metodu u lečenju bolesnika, ali samo onda kada je indikovana i za bolesnika bezbedna i kada je izrađena kao fizičko-hemijski i mikrobiološki stabilna smeša.

Zaključak

Dobijeni rezultati pokazuju da se smeša za TPI koja se priprema u bolničkoj apoteci i čuva prema definisanim pravilima može koristiti u toku 60 sati od promene. Ovaj period zadovoljava većinu potreba koje se sreću u praksi.

LITERATURA

1. Silberman H. Parenteral and enteral nutrition. 2nd ed. San Mateo California: Appleton and Lange; 1989.
2. Sobotka L, Allison S, Fürst P, Meier R, Pertkiewicz M, Soeters P. Basics in clinical nutrition. 3rd ed. Prague: House Galén; 2004.
3. Driscoll DF. Total nutrient admixtures: theory and practice. *Nutr Clin Pract* 1995; 10(3): 114–9.
4. Sforzini A, Bersani G, Stancari A, Grossi G, Bonoli A, Ceschel GC. Analysis of all-in-one parenteral nutrition admixtures by liquid chromatography and laser diffraction: study of stability. *J Pharm Biomed Anal* 2001; 24(5–6): 1099–109.
5. Lee MD, Yoon JE, Kim SI, Kim IC. Stability of total nutrient admixtures in reference to ambient temperatures. *Nutrition* 2003; 19(10): 886–90.
6. Driscoll DF, Giampietro K, Wichelhaus DP, Peterss H, Nebne J, Niemann W, et al. Physicochemical stability assessments of lipid emulsions of varying oil composition. *Clin Nutr* 2001; 20(2): 151–7.
7. Alhwood MC, Kearney MC. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. *Nutrition* 1998; 14(9): 697–706.
8. Austin P, Stroud M. Prescribing adult intravenous nutrition. London: Pharmaceutical Press; 2007.
9. Driscoll DF, Nebne J, Peterss H, Klütsch K, Bistrian BR, Niemann W. Physicochemical stability of intravenous lipid emulsions as all-in-one admixtures intended for the very young. *Clin Nutr* 2003; 22(5): 489–95.
10. Washington C. The stability of intravenous fat emulsions in total parenteral nutrition mixtures. *Int J Pharm* 1990; 66: 1–21.
11. Deitel M, Smith LC, Friedman KL, Lea PJ, Grant DJ, Giang HK, et al. Physical stability of a total nutrient admixture for total parenteral nutrition. *Can J Surg* 1989; 32(4): 240–3.
12. Driscoll DF, Nebne J, Peterss H, Franke R, Bistrian BR, Niemann W. The influence of medium-chain triglycerides on the stability of all-in-one formulations. *Int J Pharm* 2002; 240(1–2): 1–10.
13. Driscoll DF. Lipid injectable emulsions: Pharmacopeial and safety issues. *Pharm Res* 2006; 23(9): 1959–69.
14. Alhwood MC. Pharmaceutical aspects of parenteral nutrition: from now to the future. *Nutrition* 2000; 16(7–8): 615–8.

Rad je primljen 15. I 2008.



The effects of short-term preoperative physical therapy and education on early functional recovery of patients younger than 70 undergoing total hip arthroplasty

Efekti kratkotrajne preoperativne fizikalne terapije i edukacije na rani funkcijiski oporavak bolesnika mlađih od 70 godina sa totalnom artroplastikom kuka

Aleksandra Vukomanović*, Zoran Popović†, Aleksandar Đurović*,
Ljiljana Krstić*

Military Medical Academy, *Clinic for Physical Medicine and Rehabilitation, †Clinic for Traumatology and Orthopedics, Belgrade

Abstract

Background/Aim. Hip arthroplasty is a routine operation which relieves pain in patients with osteoarthritis. The role of physical therapy after hip arthroplasty was recognized, but the importance of preoperative physical therapy and education is still to be judged. The aim of this paper was to investigate the effect of short-term preoperative program of education and physical therapy on patients' early functional recovery immediately after total hip arthroplasty (THA). **Methods.** This prospective study included 45 patients with hip osteoarthritis scheduled to undergo primary THA and admitted to the Department of Orthopedics of Military Medical Academy. They were randomized into 2 groups: study and control one (with and without preoperative education and physical therapy). Preoperative education was conducted through conversation (1 appointment with physiatrist) and brochure. The study group was instructed to perform exercises and basic activities from the postoperative rehabilitation program (2 practical classes with physiotherapist). Effects were measured with questionnaires (Harris, Oxford and Japanese Orthopaedic Association (JOA) hip scores), range of motion and visual analog scale of pain. Marks showing ability to perform basic activities and endurance were from 0 (did not perform activity) to 5 (independent and secure). Analyses examined differences between the groups over the preoperative and immediate postoperative periods and 15 months after the operation. **Results.** There were no differences between the groups at discharge according to pain, range of motion, Harris hip score and JOA

hip score. Oxford hip score did not differ between the groups 15 months after the operation. The groups started to walk at the same time, but the study group walked up and down stairs (3.7 ± 1.66 vs 5.37 ± 1.46 , $p \leq 0.002$), used toilet (2.3 ± 0.92 vs 3.2 ± 1.24 , $p \leq 0.02$) and chair (2.2 ± 1.01 vs 3.25 ± 1.21 , $p \leq 0.006$) significantly earlier than the control group. On the third day after the operation the study group was significantly more independent than the control one while performing any basic activities (changing position in bed from supine to side lying, from supine to sitting on the edge of the bed, from sitting to standing, from standing to lying in the bed, standing, walking, using toilet and chair). At discharge the patients from the control group still needed the therapist help for walking up and down stairs (3 ± 1.26), while the patients from the study group performed these activities independently (4.85 ± 0.37) ($p \leq 0.000$). Endurance while walking was significantly better in the study group than in the control one. The length of hospital stay after the operation was similar for both groups, but the patients from the study group needed significantly less classes with the therapist (5.2 ± 2.35 vs 6.85 ± 1.14 , $p \leq 0.02$) during hospital stay. **Conclusion.** The short-term preoperative program of education with the elements of physical therapy accelerated early functional recovery of patients (younger than 70) immediately after THA and we recommend it for routine use.

Key words:

arthroplasty, replacement, hip; physical medicine; recovery of function; patient education; treatment outcome.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Artroplastika kuka je rutinska operacija koja bolesnike sa osteoartrozom oslobađa bola. Značaj fizikalne terapije posle artroplastike kuka poznat je, ali se još uvek procenjuje značaj preoperativne fizikalne terapije i edukacije. Cilj rada bio je da se ispita efekat kratkotrajnog pre-

operativnog programa edukacije i fizikalne terapije na funkcionalni oporavak bolesnika neposredno nakon totalne artroplastike kuka. **Metode.** Prospektivnom studijom obuhvaćeno je 45 bolesnika primljenih na Kliniku za ortopediju Vojnomedicinske akademije radi planirane artroplastika kuka zbog osteoartoze. Podeljeni su u dve grupe: eksperimentnu i kontrolnu (sa preoperativnom edukacijom i

fizikalnom terapijom i bez nje). Preoperativna edukacija sprovedena je kroz razgovor (jedna poseta fizijatra) i putem brošure. Eksperimentna grupa obučena je da izvede vežbe i aktivnosti iz postoperativnog programa rehabilitacije tokom dva praktična časa sa terapeutom. Efekti su procenjivani uz pomoć upitnika (*Harris, Oxford* i *Japanese Orthopaedic Association* (JOA) skorovi za kuk), obima pokreta i vizuelne analogne skale bola. Ocene za procenu izdržljivosti i sposobnosti da se neka bazična aktivnost izvede bile su od 0 (ne izvodi aktivnost) do 5 (samostalan i siguran). Analizirane su razlike između grupa preoperativno, neposredno nakon operacije, na otpustu i 15 meseci nakon operacije. **Rezultati.** Na otpustu nije postojala razlika između grupa u jačini bola, obimu pokreta i vrednostima *Harris* i JOA skorova za kuk. Vrednost *Oxford* skora za kuk nije se razlikovala između grupa 15 meseci nakon operacije. Bolesnici obe grupe počeli su da hodaju u isto vreme, ali su bolesnici eksperimentne grupe značajno ranije počeli da hodaju uz i niz stepenice ($3,7 \pm 1,66$ vs $5,37 \pm 1,46$, $p \leq 0,002$), koriste toalet ($2,3 \pm 0,92$ vs $3,2 \pm 1,24$, $p \leq 0,02$) i stolicu ($2,2 \pm 1,01$ vs $3,25 \pm 1,21$, $p \leq 0,006$). Trećeg dana od operacije bolesnici iz eksperimentne grupe bili su značajno

samostalniji u izvođenju svih osnovnih aktivnosti (promeđa položaja u krevetu iz ležećeg na ledima u ležeći na boku, iz ležećeg u sedeći na ivici postelje, a zatim u stojeći, vraćanje u krevet, stajanje, hodanje, korišćenje toaleta i stolice). Na otpustu, bolesnicima kontrolne grupe bila je još uvek potrebna pomoć terapeuta pri hodu uz i niz stepenice ($3 \pm 1,26$), dok su bolesnici iz eksperimentne grupe bili samostalni ($4,85 \pm 0,37$) ($p \leq 0,000$). Izdržljivost pri hodu bila je značajno bolja u eksperimentnoj grupi tokom praćenja u bolnici i na otpustu. Trajanje hospitalizacije nije se razlikovalo između grupa, ali su bolesnici eksperimentne grupe imali znatno manji broj časova sa terapeutom ($5,2 \pm 2,35$ vs $6,85 \pm 1,14$, $p \leq 0,02$) u tom periodu. **Zaključak.** Kratkotrajni preoperativni program edukacije sa elementima fizičke terapije ubrzava rani funkcionalni oporavak bolesnika mlađih od 70 godina neposredno nakon arthroplastike kuka, te ga preporučujemo u svakodnevnoj praksi.

Ključne reči:

arthroplastika kuka; medicina, fizička; funkcija, povratak; obrazovanje bolesnika; lečenje, ishod.

Introduction

Hip arthroplasty is a routine operation, which relieves pain in patients with osteoarthritis. That painless state is a good chance for patients to achieve better physical function. Of course, this will happen only if an adequate physical therapy is performed before and after the operation. The role of physical therapy after hip arthroplasty was recognized, but the importance of preoperative physical therapy and education is still to be judged¹⁻⁴.

Some investigators concluded that routine use of preoperative physiotherapy (lasting for several weeks) and education program is not useful in total hip replacement therapy^{5,6}. Rooks et al.⁷ found that 6-week presurgical exercise program had no effects on outcomes postoperatively but dramatically reduced the odds of inpatient rehabilitation. It seems that only preoperative physical therapy followed by an intensive postsurgery exercise program is effective in improving early recovery of physical function after total hip arthroplasty^{8,9}. So, still, there is not a strong evidence that continuous preoperative physical therapy alone brings significant benefits to patient's functional recovery immediately after operation.

On the other hand, preoperative programs of education appear to have been effective in reducing preoperative anxiety, pain and shortening the hospital stay¹⁰⁻¹⁵. A considerable reduction in length of hospital stay results in a significant cost saving^{11,16}. But we still do not know much about effects of educative preoperative programs on patients ability to perform basic activities of daily living safely and independently at discharge from an orthopedic unit.

In clinical practice, we observe that patients mostly benefit from preoperative program of education and physical therapy immediately after an operation. But, not a single study investigates the acceleration of patient's functional recovery in that period.

The aim of this study was to examine effects of short-term preoperative program of education and physical therapy on patient's early functional recovery immediately after hip arthroplasty.

Methods

Forty-five patients admitted to the Department of Orthopedics scheduled to undergo primary total hip replacement who satisfied our eligibility criteria were recruited into this study at the authors' institution. The eligible patients were (1) with primary and secondary osteoarthritis, (2) aged 70 and younger, (3) who gave informed consent to participate in the investigation. Additional eligibility criteria included (4) ability to walk up and down stairs, (5) no need for using crutches while walking, (6) no experience in walking with crutches (because of opposite hip arthroplasty or some other reasons) and (7) no coexisting morbidity such as a history of severe cardiovascular, respiratory, neuromuscular, rheumatic disease or mental confusion. Reasons for the patients exclusion through the trial were the appearance of (1) intraoperative (femoral or acetabular fracture) or (2) postoperative complications (postoperative disorientation, anemia, circulatory collapse, orthostatic hypotension, chest pain, sustained hypertension, deep venous thrombosis, pulmonary embolism, hip dislocation) which compromised or delayed the beginning of physical therapy after the operation.

The patients were randomly divided into two groups. The study group received short-term intensive preoperative preparation, which consisted of education and elements of physical therapy. The patients from the study group were informed about the operation, caution measures and rehabilitation after the arthroplasty through conversation with the physiatrist and a brochure. They were instructed by a physiotherapist to perform exercises and basic activities from

the postoperative rehabilitation program, such as bed mobility, getting out and in bed, standing and walking with crutches, use of toilet, sitting on chair, walking up and down stairs with aids. The study group had one appointment with the physiatrist and two practical classes with a physiotherapist. Control group did not receive preoperative education and physical therapy, but both groups had the same program of rehabilitation after the arthroplasty. The program of rehabilitation for patients of both groups started on the first day after the operation.

Visual analog scale (VAS), 0–100 mm, was used for the assessment of pain while moving and at rest. Range of motion (flexion of the hip with flexed knee, flexion of the hip with extended knee, abduction) was measured with goniometry¹⁷. Harris hip score, hip score of the Japanese Orthopaedic Association (JOA) and Oxford hip score were used for the assessment of functional status^{18–20}. All the patients were evaluated an admission, at discharge and 15 months after the operation (Oxford hip score). Patient's ability to perform nine basic activities (1 – change position from supine to side lying, 2 – change position from supine to sitting, 3 – change position from sitting to standing, 4 – standing, 5 – back to bed, 6 – walking with crutches, 7 – use of toilet, 8 – sitting on chair, 9 – walking up and down stairs) and endurance while walking

were evaluated at the end of every day of rehabilitation program during hospital stay. Marks showing ability to perform activity were: 0 – if patient did not perform activity, 1 – if a patient was absolutely dependent of the therapist help; 2 – if a patient performed activity with a little therapist help; 3 – a patient needed the therapist's verbal suggestion while performing activity; 4 – a patient performed activity independently but insecurely (needed the presence of another person, a member of family for example); 5 – a patient performed activity independently and securely. Marks showing endurance were: 0 – did not walk; 1 – walked 5 meters (in bedroom); 2 – walked 15 meters; 3 – walked 50 meters; 4 – walked 100 meters; 5 – walked more than 100 meters.

All analyses were performed using SPSS software, version 10.0. Fisher Exact Test, Pearson Chi-squared Test, Mann Whitney Exact Test were used for comparison between the groups. Distribution of variables was shown as mean, standard deviation, medians, range, *p* – values less than 0.05 were accepted as significant.

Results

Out of the forty-five patients enrolled in the study, five were excluded postoperatively (Figure 1) because of compli-

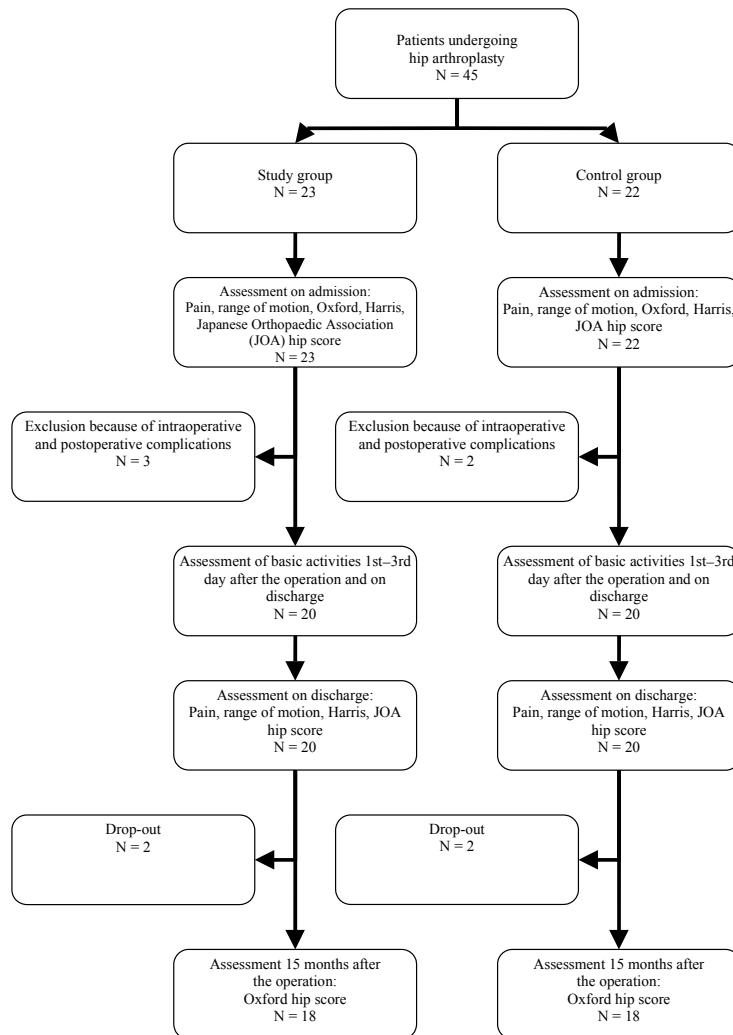


Fig. 1 – Progress through the trial

cations during operation (one fracture of proximal femur, one fracture of acetabulum cavity) or postoperative complications (one patient had hip dislocation, one had seizure of epilepsy and one had gastrointestinal disorder) which compromised or delayed the beginning of physical therapy after the operation. Four participants (two in each group) were lost to follow up 15 months after the operation. The patients' ability to perform nine basic activities and endurance were estimated at the end of every day of rehabilitation program during hospital stay.

Randomization created similar groups at baseline (Table 1). The groups did not differ significantly according to age, gender and duration of disorders, use of analgesics and other medications.

The only difference in baseline measures (Table 2) was higher Oxford hip score in the study group (higher score means worse functional status).

The groups started to walk at the same time, but the study group walked up and down stairs, used toilet and chair significantly earlier than the control group (Table 3).

On the third day after the operation patients from the study group could change position in bed from supine to side lying, from supine to sitting on the edge of the bed, from sitting to standing, from standing to lying in the bed without any help of the therapist (Table 4). Also, on the third day they could stand and walk independently. For all these activities the mean value of marks which the therapists gave to the patients of the study group was higher than 4 and that was much better than the mean value of marks for the control group. At discharge the patients from the control group could perform these activities independently, but not absolutely surely like the patients from the study group (Table 5).

For performing the other three activities (use of toilet and chair, walk up and down stairs) the patients from both groups needed the therapists help longer than 3 days. But the patients from the study group had significantly better marks from the second day postoperatively to the discharge. At discharge all the patients from the study group used toilet and chair independently and safely, which could not be said for the patients of the control group (Table 5). The main differ-

Table 1

Preoperative characteristics of patients

	Study group (n = 23) $\bar{x} \pm SD$; median (range)	Control group (n = 22) $\bar{x} \pm SD$; median (range)	p
Age (years)	60.05±11.01; 62.5 (30–70)	56.2±18.45; 66.5 (19–70)	0.77
Female (number, percent)	14 (70%)	16 (80%)	
Years past from the first disorder	8.05±5.89; 6 (1–25)	6.33±7.53; 4 (1–27)	0.06
Months with intensive pain	20.1±14.34; 12 (6–60)	16.35±14.34; 12 (1–36)	0.73
Use of analgetics (number, percent):			
does not use	6 (30%)	4 (20%)	0.48
occasionally	9 (45%)	7 (35%)	
permanently	5 (25%)	9 (45%)	
Number of other medications	2.55±2.39; 2.5 (0–6)	2.25±2; 2.5 (0–6)	0.80

Table 2

Pain, range of motion and functional status of patients on admission

	Study group (n = 23) $\bar{x} \pm SD$; median (range)	Control group (n = 22) $\bar{x} \pm SD$; median (range)	p
Pain in rest (VAS*) (mm)	37.45±25.34; 35.5 (0–80)	33.5±29.09; 41 (0–80)	0.66
Pain while move (VAS) (mm)	69.9±19.11; 71 (41–100)	71.95±15.31; 71.5 (50–99)	0.70
Flexion of the hip with flexed knee, degrees	84.5±17.76; 85 (45–115)	91±24.07; 90 (35–135)	0.29
Flexion of the hip with extended knee, degrees	69.25±20.08; 75 (30–90)	79±19.78; 85 (35–110)	0.19
Abduction, degrees	28.25±7.99; 27.5 (15–40)	31±9.26; 30 (15–50)	0.37
Harris hip score	44±7.25; 44.5 (30–63)	45.75±11.82; 46 (26–66)	0.55
JOA [†] hip score	50±8.66; 49.5 (31–68)	54.75±10.32; 53.5 (38–72)	0.17
Oxford hip score	44.75±5.76; 44.5 (35–56)	38.85±8.01; 41 (21–48)	0.03 [‡]

*Visual analog scale, [†]Japanese Orthopedic Association hip score, [‡]Significant values

Table 3

The first days of activities

	Study group (n = 20) $\bar{x} \pm SD$; median (range)	Control group (n = 20) $\bar{x} \pm SD$; median (range)	p
Walking	1.4±0.5; 1 (1–2)	1.75±0.55; 2 (1–3)	0.08
Use of toilet	2.3±0.92; 2 (1–4)	3.2±1.24; 3 (1–6)	0.02*
Use of chair	2.2±1.01; 2 (1–4)	3.25±1.21; 3 (1–6)	0.006*
Walking up and down stairs	3.7±1.66; 3.5 (1–7)	5.37±1.46; 6 (3–8)	0.002*

*Significant values

ence between the groups was their ability to walk up and down stairs. At discharge the patients from the control group still needed the therapist help for walking up and down stairs, while the patients from the study group performed it independently (Table 5).

From the first day after the operation the study group could walk significantly longer than the control group (Tables 4 and 5).

There were no significant differences between the groups on the discharge according to pain, range of motion, Harris hip score and JOA hip score. Oxford hip score did not differ between the groups 15 months after the operation (Table 6).

The length of hospital stay after the operation was similar for both groups (9.8 ± 2.4 vs 10.2 ± 1.7 , $p \leq 0.67$), but the patients from the study group needed significantly less classes with the therapist (5.2 ± 2.35 vs 6.85 ± 1.14 , $p \leq 0.02$).

Discussion

The participants from both groups had typical symptoms and signs of severe hip osteoarthritis. Mainly, they were women, 55–60 years old, with disorder started 4–6 years ago and became severe a year ago. All participants had radiological signs of serious osteoarthritis of the hip and they were scheduled for the primary hip arthroplasty.

Table 4
Patients' ability to perform activities on the third day after the operation

	Study group (n = 20)	Control group (n = 20)	<i>p</i>
	$\bar{x} \pm SD$; median (range)	$\bar{x} \pm SD$; median (range)	
Changing position in bed from supine to side lying	4.55 ± 0.76 ; 5 (3–5)	3.6 ± 1.1 ; 3 (2–5)	0.005*
Changing position from supine to sitting on the edge of the bed	4.45 ± 0.83 ; 5 (3–5)	3.55 ± 1.1 ; 3 (2–5)	0.01*
From sitting on the edge of the bed to standing	4.45 ± 0.83 ; 5 (3–5)	3.4 ± 0.99 ; 3 (2–5)	0.002*
Standing	4.4 ± 0.88 ; 5 (2–5)	3.3 ± 1.08 ; 3 (2–5)	0.002*
Changing position from standing to lying in the bed	4.4 ± 0.88 ; 5 (2–5)	3.25 ± 1.07 ; 3 (2–5)	0.001*
Walking	4.2 ± 1.11 ; 5 (2–5)	3.05 ± 1.19 ; 3 (1–5)	0.005*
Use of toilet	3.7 ± 1.72 ; 5 (0–5)	1.8 ± 1.91 ; 2 (0–5)	0.003*
Use of chair	3.65 ± 1.84 ; 5 (0–5)	1.75 ± 1.86 ; 2 (0–5)	0.003*
Walk up and down stairs	2.2 ± 2.38 ; 1 (0–5)	0.4 ± 1.23 ; 0 (0–4)	0.003*
Endurance while walking	3.55 ± 1.15 ; 4 (2–5)	2.55 ± 0.94 ; 2 (2–5)	0.004*

*Significant values

Table 5
Patients' ability to perform activities on the day of discharge

	Study group (n = 18)	Control group (n = 18)	<i>p</i>
	$\bar{x} \pm SD$; median (range)	$\bar{x} \pm SD$; median (range)	
Changing position in bed from supine to side lying	5 ± 0 ; 5 (5–5)	4.6 ± 0.68 ; 5 (3–5)	0.02*
Changing position from supine to sitting on the edge of the bed	5 ± 0 ; 5 (5–5)	4.55 ± 0.69 ; 5 (3–5)	0.008*
From sitting on the edge of the bed to standing	5 ± 0 ; 5 (5–5)	4.55 ± 0.76 ; 5 (3–5)	0.02*
Standing	5 ± 0 ; 5 (5–5)	4.55 ± 0.76 ; 5 (3–5)	0.02*
Changing position from standing to lying in the bed	5 ± 0 ; 5 (5–5)	4.55 ± 0.76 ; 5 (3–5)	0.02*
Walking	5 ± 0 ; 5 (5–5)	4.5 ± 0.89 ; 5 (2–5)	0.02*
Use of toilet	5 ± 0 ; 5 (5–5)	4 ± 1.17 ; 4.5 (2–5)	0.02*
Use of chair	5 ± 0 ; 5 (5–5)	3.75 ± 1.12 ; 4 (2–5)	0.000*
Walk up and down stairs	4.85 ± 0.37 ; 5 (4–5)	3 ± 1.26 ; 3 (0–5)	0.000*
Endurance while walking	4.9 ± 0.31 ; 5 (4–5)	3.9 ± 0.97 ; 4 (2–5)	0.0002*

* Significant values

Table 6
Pain, range of motion and functional status at discharge (Harris hip score, JOA hip score) and 15 months after operation (Oxford hip score)

	Study group	Control group	<i>p</i>
	$\bar{x} \pm SD$; median (range)	$\bar{x} \pm SD$; median (range)	
Pain in rest (VAS*) (mm)	3.95 ± 13.08 ; 0 (0–58)	6.2 ± 14.95 ; 0 (0–50)	0.89
Pain while move (VAS) (mm)	10.25 ± 17.33 ; 0 (0–70)	11.5 ± 17.33 ; 0 (0–60)	0.88
Flexion of the hip with flexed knee, degrees	75.75 ± 12.9 ; 80 (45–90)	75 ± 12.88 ; 80 (45–90)	0.82
Flexion of the hip with extended knee, degrees	63.75 ± 11.8 ; 60 (45–80)	64 ± 15.27 ; 62.5 (25–90)	0.77
Abduction, degrees	34.25 ± 8.93 ; 37.5 (15–45)	36 ± 7.88 ; 40 (20–45)	0.56
Harris hip score	51.25 ± 8.17 ; 55 (33–64)	50.1 ± 6.17 ; 52.5 (40–57)	0.34
JOA [†] hip score	64 ± 6.78 ; 65 (48–73)	62.6 ± 6.21 ; 65 (50–71)	0.49
Oxford hip score 15 months after operation	17.06 ± 6.1 ; 15 (12–33)	17.59 ± 7.84 ; 16 (12–46)	0.66

*Visual analog scale, [†]Japanese Orthopaedic Association hip score

For professionals, primary hip arthroplasty is a routine operation today, but for a patient, it is something unknown, potentially painful and disabling, particularly at the beginning. The role of education is to make future familiar²¹.

Patient education decreases preoperative anxiety and pain in patients having hip surgery¹⁰. Unfortunately, we cannot confirm those results. Before the operation, the participants from both groups had intensive pain while moving which diminished at rest but not completely. At discharge, we noticed the mean of pain assessed by VAS decreased in both groups. But there were no differences between groups neither before nor after the operation.

Limited range of motion, restricted ambulation and other activities of daily living were present before the operation in both groups and they mostly did not differ in those parameters. The participants from the study group had statistically higher Oxford hip score before the operation. That result suggested worse functional status of the study group at baseline. But, for the assessment of the functional status we also used Harris and JOA hip scores and then there were no differences between the groups at baseline.

In the study of Wijgman et al.⁶ the Harris hip score showed a significant difference favouring the instructed group on day 14 after the operation and at the moment the patients were discharged. Like Gocen et al.⁵ in our study there were no significant differences between the groups at discharge with regard to the improvement in Harris hip score. Also, in our study there were no differences between the groups according to functional status assessed by JOA score.

The first day patients could stand, walk, climb stairs was one of the parameters which could be compared. Gocen et al.⁵ found that the patients in the study group performed transfer activities earlier than the control group, but that was not the case in Wijgmans et al.⁶ study. The results of our trial showed that both groups started walking at the same time, but the study group used toilet and chair, walked up and down stairs earlier than the control group.

It is important when a patient starts doing these activities, but it is more important when that patient becomes independent and secure in performing these activities. These data were not available in other studies. In our study, every day during hospital stay, a physiotherapist assessed patients' ability to perform some basic activities using marks from 0 to 5. Mark 4 meant the first degree of independence; patient could do activity alone, without help or verbal suggestion of a physiotherapist. Already from the third day after the operation, the study group had the mean mark higher than 4 for changing position in bed, getting out and in bed, standing and walking. They trained all basic activities until discharge and went home absolutely independent and mostly secure. Some patients from the control group were insecure at discharge, and, for some activities, they depended on the help of a physiotherapist. So, the mean marks of the control group were significantly worse at the moment of discharge.

Walking up and down stairs was the heaviest activity from the program of the physical therapy. We calculated that on the way from hospital to patient's home, patient had to climb up on average 12–13 steps. So, it is important to them

to overcome stairs during hospital stay. The patients from the study group could do it without any problems but the patients from the control group mainly still needed help and suggestions from the physiotherapist.

The study group achieved goals of early postoperative physical therapy earlier and they needed fewer classes with physiotherapist. Length of hospital stay did not differ between the groups because the moment of discharge was mostly planned according to wound healing (10 or 11 day after the operation) and functional recovery did not influence that.

Although Gocen et al.⁵ and Wijgman et al.⁶ found some positive effects (the study group performed transfer activities earlier than the control group, better value of Harris hip score 2 weeks after operation) they concluded that the routine use of preoperative physiotherapy and education program is not useful in total hip replacement surgery. But these recommendations do not discourage us.

Perhaps, the parameters for assessment in their studies were not appropriate. Harris and JOA hip score can successfully measure remote effects of hip arthroplasty, but maybe they are not sensitive enough to measure effects of preoperative physical therapy and education at the time of discharge from an orthopedic unit. Of course, this state needs to be investigated in another study.

Hip arthroplasty is one of the most successful and cost-effective medical interventions²². But, all over the world there is a growing tendency to further reduce health care costs. The goal is to achieve significantly decreased hospital length of stay and lower hospital readmission rates in patients who undergo primary hip arthroplasty. Presented rapid recovery programs for lower-extremity arthroplasty patients had holistic approach and obligatorily included preoperative patient education and intensive postoperative rehabilitation²³.

The influence of the tested continuous preoperative programs of physical therapy and education have some positive effects^{5–9} but not strong enough to convince all authors that routine use of preoperative physiotherapy and education program is useful in total hip replacement surgery^{2–6}.

They put a lot of effort into their programs of continuous preoperative physical therapy and education, but the results were not spectacular.

In view of world's growing tendency to reducing health care costs and unconvincing effects of continuous preoperative physical therapy, we created a short-term preoperative program of education with elements of physical therapy. This preoperative program helped patient scheduled for arthroplasty to overcome basic activities of daily living with minimum practical classes of physical therapy after operation.

These results were gained from one appointment with physiatrist, two practical classes with physiotherapist and from reading brochure with information about arthroplasty and recovery after operation. We practiced this preoperative program after admission in orthopedic unit, but it can be perform like an outpatient activity.

Another study should include patients older than 70 to investigate whether short-term preoperative program improves their early postoperative functional recovery.

Conclusion

The short-term preoperative program of education with elements of physical therapy, presented in this paper, accelerated early functional recovery of patients (younger than 70) immediately after THA. On the third day after the operation, they were able to change position in bed, get out and in bed, stand up and walk independently. At discharge they could use toilet and sit on chair, walk up and down stair without help of physiotherapist. Their en-

durance while walking was significantly better than in the control group.

The patients who were educated and instructed preoperatively, achieved better functional outcome at discharge with significantly less classes with a therapist during hospital stay. Their functional level at discharge did not require further engagement of a physiotherapist.

The short-term preoperative program of education with the elements of physical therapy is useful for patients undergoing THA and we recommend it for routine use.

R E F E R E N C E S

1. Bitar AA, Kaplan RJ, Stitik TP, Shih VC, Vo AN, Kamen LB. Rehabilitation of orthopedic and rheumatologic disorders. 3. Total hip arthroplasty rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86(3 Suppl 1): S56–60.
2. Ackerman IN, Bennell KL. Does pre-operative physiotherapy improve outcomes from lower limb joint replacement surgery? A systematic review. *Aust J Physiother* 2004; 50(1): 25–30.
3. McDonald S, Hetrick S, Green S. Pre-operative education for hip or knee replacement. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD003526.
4. Johansson K, Nuutila L, Virtanen H, Katajisto J, Salanterä S. Pre-operative education for orthopaedic patients: systematic review. *J Adv Nurs* 2005; 50(2): 212–23.
5. Gocen Z, Sen A, Unver B, Karatosun V, Gunal I. The effect of preoperative physiotherapy and education on the outcome of total hip replacement: a prospective randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2004; 18(4): 353–8.
6. Wijgman AJ, Dekkers GH, Waltje E, Krekels T, Arens HJ. No positive effect of preoperative exercise therapy and teaching in patients to be subjected to hip arthroplasty. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138(19): 949–52. (Dutch)
7. Rooks DS, Huang J, Bierbaum BE, Bolus SA, Rubano J, Connolly CE, et al. Effect of preoperative exercise on measures of functional status in men and women undergoing total hip and knee arthroplasty. *Arthritis Rheum* 2006; 55(5): 700–8.
8. Gilley HJ, Ackland TR, Wang AW, Morton AR, Trouchet T, Tappert J. Exercise improves early functional recovery after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2003; (408): 193–200.
9. Wang AW, Gilley HJ, Ackland TR. Perioperative exercise programs improve early return of ambulatory function after total hip arthroplasty: a randomized, controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81(11): 801–6.
10. Giraudet-Le Quintrec JS, Coste J, Vastel L, Pacault V, Jeanne L, Lamas JP, et al. Positive effect of patient education for hip surgery: a randomized trial. *Clin Orthop Relat Res* 2003; (414): 112–20.
11. McGregor AH, Rylands H, Owen A, Doré CJ, Hughes SP. Does preoperative hip rehabilitation advice improve recovery and patient satisfaction? *J Arthroplasty* 2004; 19(4): 464–8.
12. Siggeirsottir K, Olafsson O, Jonsson H, Ivarsson S, Gudnason V, Jonsson BY. Short hospital stay augmented with education and home-based rehabilitation improves function and quality of life after hip replacement: randomized study of 50 patients with 6 months of follow-up. *Acta Orthop* 2005; 76(4): 555–62.
13. Crowe J, Henderson J. Pre-arthroplasty rehabilitation is effective in reducing hospital stay. *Can J Occup Ther* 2003; 70(2): 88–96.
14. Weingarten S, Riedinger MS, Sandhu M, Bowers C, Ellrott AG, Nunn C, et al. Can practice guidelines safely reduce hospital length of stay? Results from a multicenter interventional study. *Am J Med* 1998; 105(1): 33–40.
15. Fisher DA, Trimble S, Clapp B, Dorsett K. Effect of a patient management system on outcomes of total hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1997; (345): 155–60.
16. Brumberg DE, van Steyn MJ, Sluimer JC, Bekebrede LL, Bulstra SK, Joore MA. Joint recovery programme versus usual care: an economic evaluation of a clinical pathway for joint replacement surgery. *Med Care* 2005; 43(10): 1018–26.
17. Gajdosik RL, Bobannon RW. Clinical measurement of range of motion. Review of goniometry emphasizing reliability and validity. *Phys Ther* 1987; 67(12): 1867–72.
18. Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am* 1969; 51(4): 737–55.
19. Sashika H, Matsuba Y, Watanabe Y. Home program of physical therapy: effect on disabilities of patients with total hip arthroplasty. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77(3): 273–7.
20. Dawson J, Fitzpatrick R, Carr A, Murray D. Questionnaire on the perceptions of patients about total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1996; 78(2): 185–90.
21. Spalding NJ. Reducing anxiety by pre-operative education: make the future familiar. *Occup Ther Int* 2003; 10(4): 278–93.
22. Liang MH, Cullen KE, Larson MG, Thompson MS, Schwartz JA, Fosse AH, et al. Cost-effectiveness of total joint arthroplasty in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29(8): 937–43.
23. Berend KR, Lombardi AV Jr, Mallory TH. Rapid recovery protocol for peri-operative care of total hip and total knee arthroplasty patients. *Surg Technol Int* 2004; 13: 239–47.

The paper was received on December 25, 2007.



ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

ВОЈНОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЈА

Црнотравска 17, 11040 **Београд, Србија**

Тел/факс: +381 11 2669689

vmaini1@eunet.yu

vmaini2@eunet.yu

Позив на рекламирање у 2008. 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 биомедицине и фармације. Радове равноправно објављују стручњаци из војних и цивилних установа и из иностранства. Штампа се на српском и енглеском језику. Часопис излази већ 75 година, а 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: *Index Medicus (Medline)*, *Excerpta Medica (EMBASE)*, *EBSCO* (преко ове базе ВСП је *on line* доступан од 2002. године у *pdf* формату) и *Biomedicina Serbica*. У току наредне године ВСП треба да испуни све услове чуvenог *Thompson's Institute for Scientific Information® – Science Citation index® (ISI-SCI)* у Филаделфији, тј. да добије свој *Impact factor* улаком у *Current Contents*.

Цене реклама и огласа у часопису „Војносанитетски преглед“ у 2008. години су:

1.	Оглас у црно-белој технички А4 формата за један број	15 000,00 динара
2.	Оглас у ц/б технички А4 формата за целу годину (11-12 бројева)	150 000,00 динара
3.	Оглас у боји А4 формата за један број	25 000,00 динара
4.	Оглас у боји А4 формата за целу годину (11-12 бројева)	250 000,00 динара
5.	Оглас у боји на корицама К3 за један број	35 000,00 динара
6.	Оглас у боји на корицама К3 за целу годину (11-12 бројева)	350 000,00 динара
7.	Оглас у боји на корицама К2 и К4 за један број	40 000,00 динара
8.	Оглас у боји на корицама К2 и К4 за целу годину (11-12 бројева)	400 000,00 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*: vmaini1@eunet.yu или vmaini2@eunet.yu



Renal scintigraphy in infants with antenatally diagnosed renal pelvis dilatation

Scintigrafija bubrega kod odojčadi sa antenatalno dijagnostikovanom hidronefrozom

Boris Ajdinović*, Ljiljana Jauković*, Amira Peco-Antić†, Sanja Dugonjić*

Military Medical Academy, *Institute of Nuclear Medicine, Belgrade;
†University Pediatric Clinic, Belgrade

Abstract

Background/Aim. Ureteropelvic junction obstruction and vesicoureteral reflux are the most frequent entities identified on the basis of antenatal hydronephrosis. The aim of this study was to determine the incidence and pattern of abnormal renal scintigraphy findings in postnatal investigation of children with antenatal hydronephrosis. **Methods.** Twenty four infants (19 boys and five girls) presented with antenatal hydronephrosis and mild to moderate hydronephrosis on ultrasound in newborn period were referred for renal scintigraphy. Ten patients with vesicoureteral reflux documented on micturating cystoureterography underwent 99m Tc-DMSA renal scintigraphy and 14 patients were subjected to 99m Tc-DTPA scintigraphy. **Results.** Antero-posterior pelvic diameter on ultrasound ranged from 11 to 24 mm. Renal DMSA scans identified congenital scars in two boys with bilateral reflux of grade V and unilateral reflux of grade III. Relative kidney uptake (RKU) less than 40% was found in three, and poor kidney function (RKU less than 10%) in two patients. Significant obstruction was shown on DTPA diuretic renal scintigraphy in 6/14 patients. Some slowing in drainage ($T_{1/2}$ greater than 10 minutes) with no reduction in differential renal function was identified in three patients. Differential renal function less than 10% was obtained in one case. **Conclusion.** A high percent of abnormal renal scintigraphy findings was obtained. Renal scintigraphy was useful in determination of underlying cause of antenatally detected hydronephrosis.

Key words:
radionuclide imaging; kidney, pelvis; hydronephrosis; infant; diagnosis; kidney diseases.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Opstrukcija pijeloureteričnog spoja i vezikoureteralni refluks najčešći su poremećaji koji se otkrivaju na osnovu antenatalne hidronefrose. Cilj ovog rada bio je da se utvrdi incidencija i karakteristike abnormalnih nalaza scintigrafske bubrega u postnatalnom ispitivanju dece sa antenatalnom hidronefrozom. **Metode.** Scintigrafija bubrega urađena je kod 24 deteta (19 dečaka i pet devojčica) sa intraute-rino otkrivenom, a nakon rođenja ultrasonografski potvrđenom hidronefrozom umerenog i težeg stepena. Kod deset bolesnika sa vezikoureternim refluksom na mikcijskoj cistoureterografiji, urađena je 99m Tc-DMSA scintigrafija, a kod preostalih 14 bolesnika diuretska 99m Tc-DTPA scintigrafija bubrega. **Rezultati.** Anteroposteriorni dijametar bubrežne karlice određen ultrazvučno, bio je u opsegu od 11 do 24 mm. Renalnom DMSA scintigrafijom nađeni su kongenitalni ožiljci kod dva dečaka sa bilateralnim refluksom V, odnosno unilateralnim refluksom III stepena. Relativno nakupljanje radiofarmaka (RKU) < 40% nađeno je kod tri, a slaba bubrežna funkcija (RKU < 10%) kod dva bolesnika. Značajna opstrukcija utvrđena je diuretskom DTPA scintigrafijom kod 6/14 dece. Sporija eliminacija ($T_{1/2} > 10$ minuta) bez smanjenja separatnih klirensa postojala je kod tri bolesnika. Separativni klirens < 10% dobijen je samo kod jednog deteta. **Zaključak.** Abnormalni nalazi scintigrafske bubrega dobijeni su u visokom procentu. Scintigrafija bubrega korisna je u otkrivanju uzroka poremećaja koji se antenatalno prezentuju hidronefrozom.

Ključne reči:
scintigrafija; bubreg, karlica; hidronefroza; odojče; dijagnoza; bubreg, bolesti.

Introduction

Anomalies are reported in around 2–3% of routine antenatal ultrasound scans¹. About a third of these are due to abnormalities of the renal tract. Hydronephrosis detected

antenatally was first reported in the early 1980s². Hydronephrosis is the most common congenital anomaly observed with antenatal ultrasonography³. Multiple systems of classification have been used for fetal hydronephrosis. Fetal hydronephrosis is identified if pelvic diameter is > 4 mm on

antenatal ultrasound. The Society of Fetal Urology utilizes five grades of classification based on renal pelvic dilatation, number of calluses visualized and the degree of parenchymal atrophy⁴. Other systems of classification have utilized the antero-posterior pelvic diameter associated with callus morphology⁵.

The most important aspect of management of antenatal hydronephrosis is the determination of an underlying cause of the hydronephrosis. The causative factors of antenatally hydronephrosis can be categorized into those leading to obstruction, those leading to reflux and the group comprising of non-obstructive and non-refluxing "idiopathic" hydronephrosis⁴. Many studies described postnatal diagnosis associated with antenatally detected renal pelvis dilatation. In these studies there has been a preponderance of cases of pelviureteric junction (PUJ) obstruction, posterior urethral valves and multicystic kidneys^{6,7}. An association between antenatal renal pelvis dilatation (ARPD) and vesicoureteral reflux (VUR) is particularly important in view of the association between VUR and the subsequent development of renal scarring⁸. Most children with antenatal hydronephrosis will have relatively benign courses. However, identification of those that will have potential serious postnatal problems permits early intervention. Diagnosis of obstruction of PUJ can be made postnatally using diuretic renal scintigraphy, and detection of parenchymal damage caused by VUR can be made with static renal scintigraphy.

The aim of this study was to determine the incidence and pattern of abnormal renal scintigraphy findings in a postnatal investigation of children with antenatally diagnosed renal pelvis dilatation.

Methods

Twenty four infants (19 boys, 5 girls, 40 days to 12 months old, average age 6.4 months), presented with antenatal hydronephrosis and mild to moderate hydronephrosis on ultrasound in newborn period (antero-posterior pelvic diameter on ultrasound ranged from 11 mm to 24 mm), were referred for renal scintigraphy.

Ten patients with VUR detected on micturating cystoureterography (MCU) underwent static renal scintigraphy, and the remaining 14 patients in whom VUR excluded on MCU, received diuretic renal scintigraphy. Static renal scintigraphy was performed 2 to 3 hours after intravenous (*iv*) injection of ^{99m}Technetium labeled dimercaptosuccinic acid (DMSA) using a dose of 50 µCi (1.85 MBq/kg; minimal dose: 300 µCi). Four views (posterior, left and right posterior oblique and anterior) were obtained with a single head gamma camera "Philips-Tomo" filtered with high resolution parallel whole collimator. All images were stored in an Pegasys computer with a matrix size of 256 × 256. The relative kidney uptake (RKU) between the left and right kidney was calculated as an average number counts from anterior and posterior view. Renal pathology was defined as focal or multifocal perfusion defects, or as split renal uptake of < 40%, and poor kidney function was defined as split renal uptake < 10%.

Diuretic renal scintigraphy was performed during 30 minutes (60 frames, 30 sec each, matrix size 128 × 128) after *iv* injection of ^{99m}Technetium labeled diethylenetriamine-pentaacetic acid (DTPA) using dose of 50 µCi (1.85 MBq/kg; minimal dose 300 µCi) in posterior projection. Single-head "Philips-Tomo" gamma camera filtered with low energy all purpose collimator and with Pegasys computer was used. To assess renal drainage 15 min after starting the study, 0.50 mg/kg furosemide *iv* was injected. Differential renal function (DRF) was calculated using an integral method, and T/2 as a time during which maximal count number decrease to a half of that maximal number. Significant obstruction was defined as DRF < 40% in association with T/2 greater than 20 minutes, and slowing of drainage as T/2 > 10 minutes without reduction in renal function.

Poor renal function was defined as DRF < 10%.

Results

In 10/24 patients VUR was diagnosed on MCU (42%). In 7/10 patients in whom on MCU VUR was detected, DMSA renal scans was abnormal (70%). Congenital scars were found in two boys with bilateral VUR grade V, and unilateral VUR grade III. Split renal uptake < 40% was found in three children, and poor kidney function (RKU < 10%) in two patients (Figures 1 and 2).

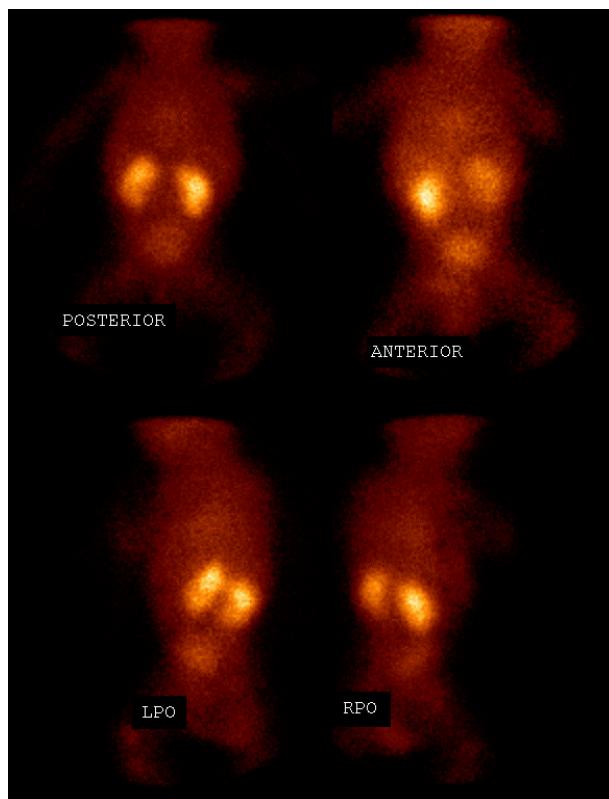


Fig. 1 – Dimercaptosuccinic acid (DMSA) static study in a 7-month-old boy with antenatally detected hydronephrosis. Cortical defects in superior and inferior right pole and diffusely reduced uptake in left kidney. Postnatal micturating cystourethrogram revealed bilateral vesicoureteral reflux of grade V

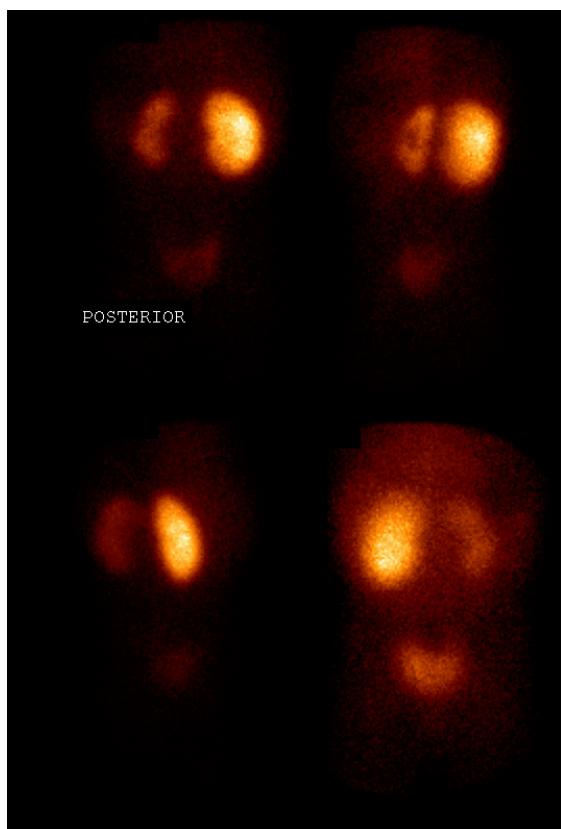


Fig. 2 – Dimerceptosuccinic acid (DMSA) study in a patient with perinatally detected mild dilatation of pyelon and vescoureteral reflux of grade V on the left. Small scarred kidney with reduced and inhomogenous uptake of tracer (relative kidney uptake 20%).

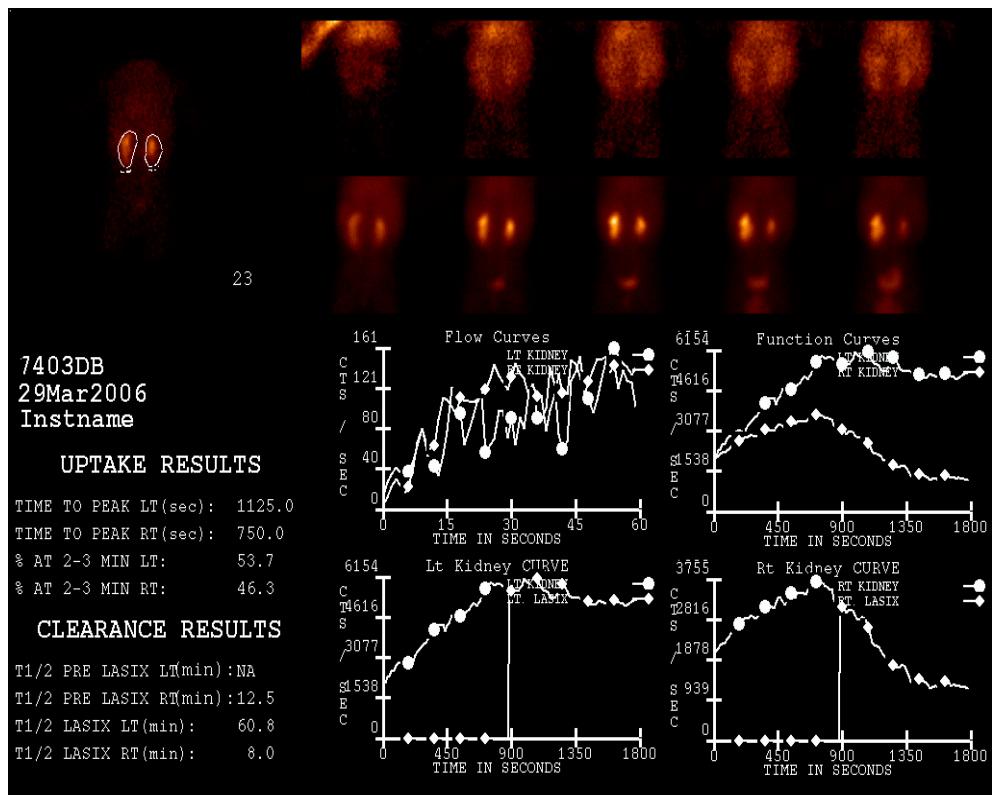


Fig. 3 – Diuretic diethylenetriamine pentaacetic acid (DTPA) dynamic renal study showing almost no drainage of hydronephrotic left kidney after furosemide administration

Significant obstruction was shown on diuretic renal scintigraphy in 6/14 children and DRF of less than 10% in one child, which means that 50% of findings of diuretic renal scintigraphy were abnormal. Some slowing in drainage ($T/2 > 10$ min) with no reduction in differential renal function was detected in three patients (Figure 3).

Discussion

Renal tract abnormalities detected on antenatal ultrasound are relatively common. In our study VUR was the most common postnatal diagnosis occurring in 42% of the cases.

Our study confirmed the findings of Dudley et al.⁹ that VUR is the most common finding in the milder spectrum of ARPD. A high portion of these cases in our series is probably due to the limited number of patients and has to be proven on larger series. Arena et al.¹⁰ found VUR in 17% infants with antenatal hydronephrosis. Low-grade VUR (I–III) may be missed on antenatal evaluation as there may not be dilatation of the renal pelvis. MCU is the only certain way to determine the absence of VUR in infants and is recommended even in those infants in whom postnatal ultrasound indicates the resolution of hydronephrosis^{11,12}. The male preponderance in our series with VUR (8 males, 2 females) contrasts with the female bias in postnatally detected VUR and might support the hypothesis that VUR detected on the basis ARPD is a different entity. Anderson and Rickwood¹³ have suggested that VUR detected on the basis of ARPD may be a marker of more generalized poor renal tract

development. They found renal impairment, detected by DMSA scintigraphy, in 75% of ARPD and VUR commented that this represented dysplastic kidneys due to a prenatal vascular accident affecting renal tract development. In our study abnormal DMSA findings were found in 70% of children. In our small series in a 5/10 of children with ARPD and VUR renal function impairment expressed as RKU < 40% was found (in two of whom RKU was < 10%, which meant poor renal function).

Obstruction of the UPJ is second of the most frequent causes for hydronephrosis detected on prenatal evaluation. In our study in 43% of the patients with ARPD in whom VUR were excluded on MCU, diuretic renal scintigraphy detected significant obstruction. In one child poor renal function was detected (differential renal function was < 10%). On the basis of these results we can suggested that patients who are noted to have hydronephrosis at birth should have diuretic renal scintigraphy to determine if significant obstruction is present. Although initial renal scan may indicate lack of ob-

struction, serial ultrasound follow-up is indicated as some patients may present later with obstruction^{14,15}. Aksu et al.¹⁶ have suggested that if antenatal pelvic diameter is > 5 mm postnatal follow-up should be recommended. The grade of hydronephrosis has been correlated with the need for later surgical intervention and the potential for development of urinary tract infections. Higher grades of hydronephrosis appear to correlate with greater potential for the need for both surgery and urinary tract infections¹⁷.

Conclusion

Routine use of antenatal ultrasonography lead to early diagnosis of urological conditions that may have postnatal consequences. On static DMSA renal scintigraphy and diuretic DTPA renal scintigraphy 70% and 50% abnormal findings were obtained, respectively. Renal scintigraphy is very useful in determination of underlying cause of antenatally detected hydronephrosis.

R E F E R E N C E S

- Chitty LS, Hunt GH, Moore J, Lobb MO. Effectiveness of routine ultrasonography in detecting fetal structural abnormalities in a low risk population. *BMJ* 1991; 303(6811): 1165–9.
- Harrison MR, Golbus MS, Filly RA, Nakayama DK, Callen PW, de Lorimier AA, et al. Management of the fetus with congenital hydronephrosis. *J Pediatr Surg* 1982; 17(6): 728–42.
- Blyth B, Snyder HM, Duckett JW. Antenatal diagnosis and subsequent management of hydronephrosis. *J Urol* 1993; 149(4): 693–8.
- Sidhu G, Beyene J, Rosenblum ND. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(2): 218–24.
- Grignon A, Fillion R, Filatral D, Robitaille P, Homsy Y, Boutin H, et al. Urinary tract dilatation in utero: classification and clinical applications. *Radiology* 1986; 160(3): 645–7.
- dell'Agnola CA, Tomaselli V, Ferrazzi E, Kustermann A, Nicolini U. Perinatal ultrasound monitoring: early detection and treatment of congenital uropathy. *Br J Urol* 1983; 55(5): 469–72.
- Thomas DF, Gordon AC. Management of prenatally diagnosed uropathies. *Arch Dis Child* 1989; 64(1 Spec No): 58–63.
- Najmaldin A, Burge DM, Atwell JD. Fetal vesicoureteric reflux. *Br J Urol* 1990; 65(4): 403–6.
- Dudley JA, Haworth JM, McGraw ME, Frank JD, Tizard EJ. Clinical relevance and implications of antenatal hydronephrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76(1): F31–4.
- Arena F, Romeo C, Crucetti A, Centonze A, Basile M, Arena S, et al. Fetal vesicoureteral reflux: neonatal findings and follow-up study. *Pediatr Med Chir* 2001; 23(1): 31–4.
- Phan V, Traubici J, Hershenfield B, Stephens D, Rosenblum ND, Geary DF. Vesicoureteral reflux in infants with isolated antenatal hydronephrosis. *Pediatr Nephrol* 2003; 18(12): 1224–8.
- Gloor JM, Ramsey PS, Ogburn PL Jr, Danilenko-Dixon DR, DiMarco CS, Ramin KD. The association of isolated mild fetal hydronephrosis with postnatal vesicoureteral reflux. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12(3): 196–200.
- Anderson PA, Rickwood AM. Features of primary vesicoureteric reflux detected by prenatal sonography. *Br J Urol* 1991; 67(3): 267–71.
- Hafez AT, McLorie G, Bagli D, Khoury A. Analysis of trends on serial ultrasound for high grade neonatal hydronephrosis. *J Urol* 2002; 168(4 Pt 1): 1518–21.
- Gatti JM, Broecker BH, Scherz HC, Perez-Brayfield MR, Kirsch AJ. Antenatal hydronephrosis with postnatal resolution: how long are postnatal studies warranted? *Urology* 2001; 57(6): 1178.
- Aksu N, Yavascan O, Kangin M, Kara OD, Aydin Y, Erdogan H, et al. Postnatal management of infants with antenatally detected hydronephrosis. *Pediatr Nephrol* 2005; 20(9): 1253–9.
- Wollenberg A, Neubaus TJ, Willi UV, Wiser J. Outcome of fetal renal pelvic dilatation diagnosed during the third trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25(5): 483–8.

The paper was received on December 25, 2007.



Primena analize plazmidskog profila u identifikovanju epidemijskih sojeva *Salmonella enterica* serotip Enteritidis

Plasmid profile analysis in identification of epidemic strains of *Salmonella enterica* serovar Enteritidis

Biljana Miljković-Selimović*, Zorica Lepšanović†, Tatjana Babić‡,
Branislava Kocić*, Gordana Randelović*

*Medicinski fakultet, Niš; Vojnomedicinska akademija †Institut za epidemiologiju,
Beograd; ‡Institut za javno zdravlje, Niš

Apstrakt

Uvod/Cilj. Pošto se oboljenja koje izaziva *Salmonella enterica* serotip Enteritidis (S. Enteritidis) javljaju ne samo sporadično već i u vidu epidemija, radi otkrivanja izvora i puteva širenja infekcije potrebno je nekom od metoda feno- ili genetipizacije identifikovati epidemijski soj. Cilj rada bio je da se utvrди da li analiza plazmidskog profila, kao molekulskogenetička metoda, može da se primeni na istraživanje epidemijskih sojeva, ispitani su izolati S. Enteritidis, izolovanih iz stolica obolelih osoba i hrane koja je bila povezana sa epidemijama, kao i oni izolovani iz sporadičnih slučajeva enterokolitisa. **Metode.** Ispitivanje otpornosti na antibiotike vršeno je disk-difuzionom metodom Kirby-Bauer, a izolacija plazmidske DNK metodom alkalne lize Birnboim i Dolly, modifikovanom prema Ish-Horovitz metodi. **Rezultati.** Od 276 izolata S. Enteritidis 94 su izolovana iz stolica obolelih osoba i hrane povezane sa epidemijama, a 182 iz sporadičnih slučajeva enterokolitisa. Utvrđeno je postojanje 12 plazmidskih profila. Pošto je prosečan koeficijent sličnosti između sojeva u odnosu na ispoljeni plazmidski profil iznosio 0,84, dokazan je visok stepen sličnosti plazmidskih profila epidemijskih i neepidemijskih sojeva izolovanih na našem geografskom području u istom vremenskom intervalu. **Zaključak.** Sojevi S. Enteritidis, izolovani u epidemijama enterokolitisa, kao i iz sporadičnih slučajeva oboljenja registrovanih u istom vremenskom periodu i na istom lokalitetu, najčešće ispoljavaju isti plazmidski profil koji karakteriše jedan plazmid od 38 MDa, pa se, stoga, analiza plazmidskog profila u najvećem broju slučajeva ne može koristiti za identifikaciju epidemijskih sojeva S. Enteritidis. Primenu analize plazmidskog profila za identifikaciju epidemijskih sojeva S. Enteritidis treba razmotriti samo u slučaju izolacije sojeva S. Enteritidis rezistentnih na antibiotike, s obzirom na to da kod njih postoji velika verovatnoća postojanja dodatnih plazmida rezistencije, čime se povećava diskriminacijska moć ove metode.

Ključne reči:

salmonella enteritidis; plazmidi; epidemije i pandemije; bakterije, tehnike tipizacije; infekcija, bakterijska.

Abstract

Background/Aim. As illness caused by *Salmonella enterica* serovar Enteritidis (S. Enteritidis) occurs not only as sporadic cases but as outbreaks, to reveal the source and routes of spreading of infection it is necessary to identify epidemic strain by the use of some typing methods. To determine whether plasmid profile analysis, as genotyping method, could be applied for the investigation of epidemic strains, isolates of S. Enteritidis, recovered from patient's stools and food associated with outbreaks and those isolated from sporadic cases of diarrhea, were investigated.

Methods. Investigation of antibiotic resistance was performed by Kirby – Bauer disc-diffusion method. Isolation of plasmid DNA was carried out by Birnboim and Dolly alkaline lysis method, modified by Ish-Horovitz.

Results. Out of 276 isolates of S. Enteritidis 94 were isolated from patient's stools and food associated with outbreaks and 182 were isolated from sporadic cases of diarrhea. The presence of 12 plasmid profiles was established. An average correlation degree of plasmid profiles between the strains was 0.84, that implies high degree of similarity of plasmid profiles of epidemic and non- epidemic strains isolated at our geographic region for the given period of time. **Conclusion.** The strains of S. Enteritidis, isolated in outbreaks of enterocolitis as well as from spordic cases of diarrhea in the same period of time and at the same area, frequently exhibit the same plasmid profile characterized by a single plasmid of 38 MDa. Therefore, in most cases plasmid profile analysis is not valuable in the identification of epidemic strains of S. Enteritidis. However, for this purpose plasmid profile analysis could be used when drug-resistant strains of S. Enteritidis are isolated, as they often possess additional resistant plasmids what increases discrimination power of this method.

Key words:

salmonella enteritidis; plasmids; disease outbreaks; bacterial typing techniques; bacterial infections.

Uvod

Netifusne salmonele najčešći su uzročnici alimentarnih toksiinfekcija i zbog visokog morbiditeta predstavljaju medicinski, ekonomski i socijalni problem u celom svetu. Poslednjih godina u velikom broju zemalja, među koje spada i naša, dominira *Salmonella enterica* serotip Enteritidis (S. Enteritidis), koja po broju izolacija daleko premašuje ostale serotipe salmonela^{1,2}.

S obzirom na to da se oboljenja izazvana ovim patogenim agensom javljaju i u vidu većih ili manjih epidemija, radi otkrivanja izvora infekcije i puteva njenog širenja, potrebno je identifikovati epidemijski soj S. Enteritidis. U definisanju epidemijskog soja primenjuje se „klonska teorija“, po kojoj ukoliko razni izolati jednog mikroorganizma ispoljavaju visok stepen sličnosti ili identičnost fenotipskih i/ili genotipskih osobina, onda se smatra da potiču od zajedničkog pretka, odnosno da su poreklom iz istog izvora ili, drugim rečima, da pripadaju istom klonu³. Od molekulsko-genetičkih metoda koje se danas primenjuju, najjednostavnija je analiza plazmidskog profila (PP): određivanje broja i veličine plazmida (ekstrahromozomskih struktura dezoksiribonukleinske kiseline) u ispitivanom izolatu bakterije. Ako ispitivani izolati imaju isti broj plazmida koji su međusobno iste veličine, onda oni pripadaju istom soju.

Kada je u pitanju primenljivost analize plazmidskog profila za utvrđivanje epidemijskog soja S. Enteritidis, ima autora koji smatraju da je analiza plazmidskog profila dovoljno diskriminacijska metoda za tipizaciju S. Enteritidis^{4,5}. Ispitivanjem sojeva S. Enteritidis izolovanih iz ljudi i različitih životinja bilo je moguće identifikovati 16 različitih plazmidskih profila⁶. Sa druge strane, saopštenja koja govore o dominaciji jednog plazmidskog profila (sa velikim plazmidom veličine 36–40 megadaltona (MDa), u daljem tekstu 38 MDa) kod većine izolata jednog geografskog područja^{7–9}, smanjuju verovatnoću o primenljivosti ove metode za identifikaciju epidemijskog soja.

Cilj rada bio je da se određivanjem i upoređivanjem plazmidskih profila izolata S. Enteritidis iz epidemija akutnog enterokolitisa, kao i izolata koji nisu povezani sa epidemijama, a izolovani su u istom vremenskom intervalu na jednom geografskom području, utvrdi da li se analiza plazmidskog profila može koristiti za identifikaciju epidemijskih sojeva ove bakterije.

Metode

Ispitano je ukupno 276 izolata S. Enteritidis izolovanih u Institutu za javno zdravlje u Nišu iz stolica obolelih osoba i hrane koja je bila povezana sa epidemijama. Sojevi su vodili poreklo iz epidemija akutnog enterokolitisa i sporadičnih slučajeva koji, prema epidemiološkim podacima, nisu bili povezani sa epidemijskim pojavama, a javili su se u isto vreme kada i epidemija. Ispitano je 28 epidemijskih sojeva predstavljenih sa 92 izolata i 182 soja izolovana iz sporadičnih slučajeva enterokolitisa. Određivanje i analiza plazmidskog profila izvršeni su u labo-

ratorijama Instituta za epidemiologiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu.

Izolacija i identifikacija bakterija

Izolacija i identifikacija mikroorganizama rađena je klasičnim bakteriološkim metodama. Uzorci stolica zasejavani su na endo-agar, *Salmonella shigella* (SS) agar i selenit-F bujon koji je presejavani na SS agar. Posle inkubacije na 37 °C (18–24 sata), laktaza-negativne kolonije presejavane su na dvostruki šećer. Identifikacija je vršena biohemiskom serijom i aglutinacijom polivalentnim, grupnim i tipskim serumom.

Ispitivanje otpornosti na antibiotike

Ispitivanje otpornosti na antibiotike rađeno je diskdifuzionom metodom Kirby-Bauer¹⁰. Sojevi su zasejavani na Mueller-Hinton agar, a zatim su stavljani diskovi: hloramfenikola, kanamicina, streptomicina, ampicilina, cefaleksina, tetraciklina, trimetoprim-sulfametoksazola, gentamicina i nalidiksinske kiseline. Posle 24 sata inkubacije na 37 °C merena je zona inhibicije rasta oko svakog diska i na osnovu njene veličine, prema uputstvu proizvođača, određivano je da li je ispitivani soj osetljiv ili rezistentan na odgovarajuće antibiotike. Intermedijarna vrednost tretirana je kao „osetljivost“. Kao kontrola testa osetljivosti korišćen je soj *E.coli* ATCC AB 1157.

Određivanje plazmidskog profila

Izolacija plazmidske DNK radena je metodom alkalne lize Birnboim i Doly¹¹, koja je modifikovana prema Ish-Horovitz metodi¹². Ukratko, određivanje plazmidskog profila se vrši nakon porasta kulture u tečnoj ili na čvrstoj podlozi, kada se spoljašna membrana bakterijske ćelije prekida tretmanom sa lizozimima, unutrašnje membrane liziraju deteržentom, a hromozom se denaturiše u alkalnom pH. Ćelijski ostatak taloži se centrifugiranjem u mikrocentrifugu. Onda se precipitira DNK etanolom. Plazmidi su razdvajani na 0,8% gelu agaroze pri konstantnom naponu struje od 60–80 V. Nakon elektroforeze gelovi su posmatrani pod UV svetlom na transluminatoru i fotografisani kroz crveni filter. Pri svakoj elektroforezi na gel su nanošeni i plazmidi poznate veličine (53,9, 44,8, 40,3, 33,8, 27,3, 3,2, 1,95 i 1,6 MDa) radi izračunavanja veličine ispitivanih plazmida. Određivanje tačnog broja plazmida u bakterijskom soju vršeno je metodom dvodimenzionalne elektroforeze u agarazi. U tu svrhu razdvajan je plazmidski komplement datog soja na 0,7% gelu agaroze. Po završenom razdvajaju, gel je ozračivan 5 minuta UV svetlom, a zatim je ponavljanje razdvajanje, ali sa gelom okrenutim pod uglom od 90° u odnosu na prvo razdvajanje¹³. Plazmidskim profilom epidemijskog soja smatrani je onaj plazmidski profil koji je ispoljen od strane većine izolata S. Enteritidis izolovanih u jednoj epidemiji enterokolitisa. Drugi izolati koji su izolovani tokom epidemije i koji su ispoljavali različiti plazmidski profil u odnosu na većinu izolata, smatrani su neepidemijskim sojevima.

Ispitivanje prenosa rezistencije na antibiotike konjugacijom rađeno je po metodologiji Frosta i sar.¹⁴, a kao recipi-

jent korišćen je soj *E.coli* K-12 DH-1, rezistentan prema nolidiksinskoj kiselini.

Statistička obrada podataka

Za statističku obradu korišćeni su χ^2 test, Studenov *t* test, Fisherov test i Diceov koeficijent sličnosti.

Diceovim koeficijentom meri se koliko su dva soja slična ili različita u odnosu na određene karakteristike. Izračunava se sledećom formulom:

$$F = \frac{2 \cdot Nxy}{Nx + Ny}$$

gde je Nxy broj identičnih jedinica sojeva x i y , Nx ukupan broj jedinica soja x , Ny ukupan broj jedinica soja y .

Ukoliko je koeficijent 1, sojevi su identični, a ukoliko je koeficijent 0 sojevi su potpuno različiti. Ukoliko su vrednosti koeficijenta bliže jedinicama, sojevi su sličniji, a ukoliko se vrednost koeficijenta približava nuli, različitost između sojeva se povećava.

Rezultati

Analiza PP epidemijskih i neepidemijskih sojeva pokazala je 12 PP (tabela 1). Pored najčešćeg PP predstavljenog

zistentno na jedan ili više antibiotika (tabela 2). Multipla rezistencija (rezistencija na tri i više antibiotika) ispoljena je kod četiri (21,0%) od 19 rezistentnih sojeva. Najčešće ispoljena rezistencija bila je na streptomycin (11 sojeva), tetraciklin (10 sojeva) i ampicilin (8 sojeva). Utvrđeno je da je pet sojeva otporno na trimetoprim-sulfometoksazol, a da je samo jedan soj bio otporan na hloramfenikol.

Tabela 2

Zastupljenost rezistencije na antibiotike kod 210 sojeva *S. Enteritidis*

Tip rezistencije*	Broj (%) sojeva
O	191 (90,9)
Ap	4 (1,9)
St	3 (1,4)
Tc	2 (0,9)
St, Ap	2 (0,9)
St, Ap, Tc	2 (0,9)
St, Tc, Tm/Smx	2 (0,9)
Tc, Tm/Smx	2 (0,9)
St, Tc	1 (0,5)
Ch, St, Tm/Smx, Tc	1 (0,5)
Ukupno	210 (100,0)

*Rezistencija na: streptomycin (St), Ampicilin (Ap), tetraciklin (Tc), trimetoprim/sulfametoksazol (Tm/Smx), hloramfenikol (Ch), osetljivost na sve ispitivane antibiotike (O)

Tabela 1

Zastupljenost pojedinih plazmidskih profila (PP) kod epidemijskih i neepidemijskih sojeva *S. Enteritidis*

Grupa PP	Veličina plazmida (mDa)	Epidemijski sojevi		Neependemijski sojevi		Ukupno sojeva	
		broj	%	broj	%	broj	%
I	38	21 (62)	75,0	127	69,8	148	70,5
II	38 2,0	4 (16)	14,3	23	12,6	27	12,9
III	38 3,4 2,0 1,5	0	—	6	3,3	6	2,8
IV	bez plazmida	1 (2)	3,6	5	2,7	6	2,8
V	38 34	0	—	5	2,7	5	2,4
VI	38 3,4	0	—	5	2,7	5	2,4
VII	38 >38	0	—	3	1,6	3	1,4
VIII	38 2,0 1,5	0	—	3	1,6	3	1,4
IX	38 27	1 (4)	3,6	1	0,5	2	1,0
X	38 2,7	1 (8)	3,6	1	0,5	2	1,0
XI	38 1,5	0	—	2	1,1	2	1,0
XII	38 4,0	0	—	1	0,5	1	0,5
Ukupno	—	28 (92)	100,0	182	100,0	210	100,0

mDa – megaDaltona

konstitutivnim plazmidom od 38 MDa, utvrđeni su i PP sa istim plazmidom kome je najčešće pridružen plazmid od 2,0 MDa, a znatno ređe plazmidi veličine 4,0, 3,4, 2,7 i 1,5 MDa. Kao što se iz tabele 1 vidi, najveći procenat ispitanih sojeva imao je samo jedan plazmid (70,5%), dok je dva plazmida imalo 22,3% sojeva. Procenat sojeva sa većim brojem plazmida i bez plazmida bio je znatno manji.

Imajući u vidu da je prosečan koeficijent sličnosti između sojeva u odnosu na ispoljeni PP 0,84 može se reći da postoji visok stepen sličnosti PP epidemijskih i neepidemijskih sojeva izolovanih na našem geografskom području u istom vremenskom intervalu.

Ispitujući otpornost *S. Enteritidis* na antibiotike, utvrđeno je da je svega 19 (9%) od 210 ispitanih sojeva bilo re-

Analizirani su PP rezistentnih i na antibiotike osetljivih sojeva *S. Enteritidis*. Zapaženo je da rezistentni sojevi *S. Enteritidis* češće sadrže dve i više plazmida ($\chi^2 = 21,98$; $p < 0,001$) od osetljivih sojeva. Uočeno je da su veliki plazmidi (veći od 20 MDa), sa izuzetkom konstitutivnog plazmida od 38 MDa, nađeni kod 10 od 19 rezistentnih sojeva i kod dva od 192 soja osetljiva na ispitivane antibiotike ($p < 0,001$; Fisherov test).

Prenos rezistencije na antibiotike konjugacijom ostvaren je kod 15 (78,9%) od 19 rezistentnih sojeva, što ukazuje na plazmidsko poreklo ove rezistencije. Najčešće registrovan je prenos rezistencije na ampicilin i tetraciklin, a frekvencija prenosa varirala je od $0,1$ do $3,3 \times 10^{-8}$ transkonjuganata po celiji recipijentu. Analizom PP nekih transkonjuganata regi-

strovan je prenos plazmida od 34 MDa, koji je uvek bio povezan sa prenosom rezistencije na ampicilin.

Diskusija

Pandemija izazvana *S. Enteritidis* počela je sedamdesetih godina u istočnoj Evropi, sredinom osamdesetih proširila se na zapadnu Evropu, a krajem osamdesetih godina prešla Atlantski okean i zahvatila severoistočne regije SAD¹. Mada u SAD opada učestalost njene izolacije, u nekim delovima Južne Amerike (Brazil) i većini evropskih zemalja i dalje ostaje vodeći uzročnik enterokolitisa¹⁵⁻²¹.

Analizom PP *S. Enteritidis* izolovanih iz sporadičnih slučajeva i epidemija enterokolitisa, ljudi i životinja, u Centralnoj veterinarskoj laboratoriji Ministarstva poljoprivrede (*Department of Agriculture Veterinary Services Laboratory*) u SAD, otkriveno je šesnaest različitih plazmidskih profila²². U Merilendu (SAD) ispitivanjem sporadičnih i epidemijskih izolata *S. Enteritidis* identifikovano je deset plazmidskih profila²³. Ispitivanjem sadržaja plazmida kod izolata *S. Enteritidis* izolovanih u Španiji u trinaest epidemija opisano je pet različitih plazmidskih profila. Svaka epidemija korelislala je sa jednim profilom izuzev u jednom slučaju gde su zapožena dva različita profila u istoj epidemiji²⁴. Epidemija izazvana *S. Enteritidis*, zabeležena u Republici Češkoj, uspešno je rešena primenom analize plazmidskog profila. Pritom, utvrđeno je da je otpornost na ampicilin povezana sa prisutvom velikog plazmida²⁵. Istraživanjem epidemije enterokolitisa u lancu restorana u Merilendu utvrđen je identičan plazmidski profil (55, 3,5 i 2,5 kb) kod izolata *S. Enteritidis* svih obolelih, sa verovatnoćom manjom od 0,05 da je ovaj plazmidski profil bio slučajno udružen sa epidemijom⁴.

Ispitivanjem pet epidemija koje su se pojavile u Italiji, međutim, utvrđeno je da su za sve odgovorni sojevi sa PP 38 MDa odnosno da i u epidemijskim i neepidemijskim sojevima dominira jedan PP^{7,8}. Ispitivanjem sporadičnih i epi-

demijskih sojeva *S. Enteritidis* u Merilendu (SAD) utvrđeno je da dominira PP 55 kb (38 MDa). Sojevi sa ovim profilom identifikovani su u četiri od devet ispitanih epidemija²³. Primenom analize plazmidskog profila u otkrivanju epidemijskog soja *S. Enteritidis* u jednom delu Španije, utvrđeno je da svi ispitani izolati imaju plazmid veličine 38 MDa²⁶.

Ispitivanjem sojeva *S. Enteritidis* izolovanih u niškom području dokazano je dvanaest različitih PP. Kod 28 epidemijskih sojeva opisano je pet PP, a kod 182 neepidemijskih svih dvanaest. I među epidemijskim i neepidemijskim sojevima najčešće dokazan je PP 38 MDa (70,5%). Ređe izolovani su sojevi sa PP 38 i 2 MDa (12,9%). Ostali plazmidski profili bili su još rede zastupljeni. Analizom zastupljenosti plazmidskih profila naših epidemijskih i neepidemijskih sojeva *S. Enteritidis*, Diceovim koeficijentom utvrđeno je i da postoji visok stepen sličnosti plazmidskih profila ispitivanih sojeva, s obzirom na to da je koeficijent sličnosti iznosio 0,84. U dostupnoj literaturi nisu nadeni rezultati istraživanja koja su primenjivala određivanje ovog koeficijenta na analizu plazmidskih profila *S. Enteritidis*.

Zaključak

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da sojevi *S. Enteritidis*, izolovani u epidemijama enterokolitisa, kao i iz sporadičnih slučajeva oboljenja registrovanih u istom vremenskom periodu i na istom lokalitetu, najčešće ispoljavaju isti plazmidski profil koji karakteriše jedan plazmid od 38 MDa pa se, stoga, analiza plazmidskog profila u najvećem broju slučajeva ne može koristiti za identifikaciju epidemijskih sojeva *S. Enteritidis*. Primenu analize plazmidskog profila za identifikaciju epidemijskih sojeva *S. Enteritidis* treba razmotriti samo u slučaju izolacije sojeva *S. Enteritidis* rezistentnih na antibiotike, s obzirom na to da kod njih postoji velika verovatnoća postojanja dodatnih plazmida rezistencijskih, čime se povećava diskriminacijska moć ove metode.

LITERATURA

1. Rodrigue DC, Tauxe RV, Rowe B. International increase in *Salmonella enteritidis*: a new pandemic? *Epidemiol Infect* 1990; 105(1): 21-7.
2. The community summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents, antimicrobial resistance and foodborne outbreaks in the European Union in 2005. Available from:
http://www.efsa.europa-en/EFSA/DocumentSet/Zoon-report_2006_en.pdf
3. Orskov F, Orskov I. From the national institutes of health. Summary of a workshop on the clone concept in the epidemiology, taxonomy, and evolution of the enterobacteriaceae and other bacteria. *J Infect Dis* 1983; 148(2): 346-57.
4. Lin FY, Morris JG Jr, Trump D, Tilghman D, Wood PK, Jackman N, et al. Investigation of an outbreak of *Salmonella enteritidis* gastroenteritis associated with consumption of eggs in a restaurant chain in Maryland. *Am J Epidemiol* 1988; 128(4): 839-44.
5. Tekeli A, Erdem B, Sabin F, Koyuncu E, Karasartova D, Bayramova M. Plasmid profiles and randomly amplified polymorphic DNA analysis of *Salmonella enterica* serotype *Enteritidis* strains from outbreaks and sporadic cases in Turkey. *New Microbiol* 2006; 29(4): 251-60.
6. Wachsmuth IK, Kiehlbauch JA, Bopp CA, Cameron DN, Strockbine NA, Wells JG, et al. The use of plasmid profiles and nucleic acid probes in epidemiologic investigations of foodborne, diarrheal diseases. *Int J Food Microbiol* 1991; 12(1): 77-89.
7. Binkin N, Scuderi G, Novaco F, Giovannardi GL, Paganelli G, Ferrari G, et al. Egg-related *Salmonella enteritidis*, Italy, 1991. *Epidemiol Infect* 1993; 110(2): 227-37.
8. Fantasia M, Filetici E, Anastasio MP, Marcozzetti MD, Gramenzini MP, Aureli P. Italian experience in *Salmonella enteritidis* 1978-1988: characterization of isolates from food and man. *Int J Food Microbiol* 1991; 12(4): 353-62.
9. Rivera MJ, Rivera N, Castillo J, Rubio MC, Gómez-Lus R. Molecular and epidemiological study of *Salmonella* clinical isolates. *J Clin Microbiol* 1991; 29(5): 927-32.
10. Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol* 1966; 45(4): 493-6.
11. Birnboim HC, Doly J. A rapid alkaline extraction procedure for screening recombinant plasmid DNA. *Nucleic Acids Res* 1979; 7(6): 1513-23.

12. Maniatis T, Fritsch EF, Sambrook J. Molecular cloning: a laboratory manual. New York: Cold Spring Harbor Laboratory; 1986.
13. Kieser T. Factors affecting the isolation of CCC DNA from *Streptomyces lividans* and *Escherichia coli*. *Plasmid* 1984; 12(1): 19–36.
14. Frost JA, Threlfall EJ, Wilshaw GA. Methods of studying transferable resistance to antibiotics in vitro. In: Russel AD, Quesnel LB, editors. Antibiotics: assessments of antimicrobial activity and occurrence of resistance. New York: Society for Applied Bacteriology technical series no 18, Academic Press; 1983. p. 265–84.
15. Patrick ME, Adcock PM, Gomez TM, Altekkruse SF, Holland BH, Tauxe RV, et al. *Salmonella enteritidis* infections, United States, 1985–1999. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(1): 1–7.
16. Marcus R, Rabatsky-Ebr T, Mohle-Boetani JC, Farley M, Medus C, Shiferaw B, et al. Dramatic decrease in the incidence of *Salmonella* serotype Enteritidis infections in 5 FoodNet sites: 1996–1999. *Clin Infect Dis* 2004; 38 Suppl 3: S135–41.
17. de Castro FA Jr, dos Santos VR, Martins CH, Fernandes SA, Zaia JE, Martinez R. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Salmonella* serotypes in patients from Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil, between 1985 and 1999. *Braz J Infect Dis* 2002; 6(5): 244–51.
18. Ayser AD, Guriz H, Erdem B. Drug resistance of *Salmonella* strains isolated from community infections in Ankara, Turkey, 1993–99. *Scand J Infect Dis* 2001; 33(6): 420–2.
19. Rabisch W, Tschäpe H, Bäumler AJ. Non-typhoidal salmonellosis: emerging problems. *Microbes Infect* 2001; 3(3): 237–47.
20. Solodornikov IuP, Tibekin AT, Cherkasova LV, Lytkina IN, Zaïtser BE. Spread of salmonellosis in Moscow and the ways of its prophylaxis. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2004; (5): 36–9. (Russian)
21. Maraki S, Samonis G, Mantadakis E, Nioti E, Tselenitis Y. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Salmonella enterica* from patients with gastroenteritis in Crete, Greece. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25(2): 116–9.
22. Rodrigue DC, Cameron DN, Pubar ND, Brenner FW, St Louis ME, Wachsmuth IK, et al. Comparison of plasmid profiles, phage types, and antimicrobial resistance patterns of *Salmonella enteritidis* isolates in the United States. *J Clin Microbiol* 1992; 30(4): 854–7.
23. Morris JG Jr, Dwyer DM, Hoge CW, Stubbs AD, Tilghman D, Groves C, et al. Changing clonal patterns of *Salmonella enteritidis* in Maryland: evaluation of strains isolated between 1985 and 1990. *J Clin Microbiol* 1992; 30(5): 1301–3.
24. Luján R, Echeita A, Usera MA, Martínez-Suárez JV, Alonso R, Sáez-Nieto JA. Plasmid profiles as an epidemiological marker for *Salmonella enterica* serotype Enteritidis foodborne outbreaks. *Microbiología* 1990; 6(1): 45–50.
25. Hradecka H, Kolackova I, Karpiskova R, Rychlik I. An outbreak of human salmonellosis caused by ampicillin-resistant *Salmonella enterica* serovar Enteritidis PT13 in the Czech Republic. *Epidemiol Infect* 2006; 134(4): 737–40.
26. González-Hervia MA, Llaneza JJ, Mendoza MC. Usefulness of molecular genetic markers in the typing of *Salmonella enterica* serovar Enteritidis causing a food-borne outbreak. *Int J Food Microbiol* 1994; 22(2–3): 97–103.

Rad je primljen 5. II 2008.



Produženi QT interval: genetska osnova i uticaj lekova

Long QT syndrome: genetic implications and drug influence

Nataša Savić*, Ljiljana Gojković-Bukarica†

*Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta „Dr Vukan Čupić“, Beograd;
†Medicinski fakultet, Institut za kliničku farmakologiju, farmakologiju i toksikologiju,
Beograd

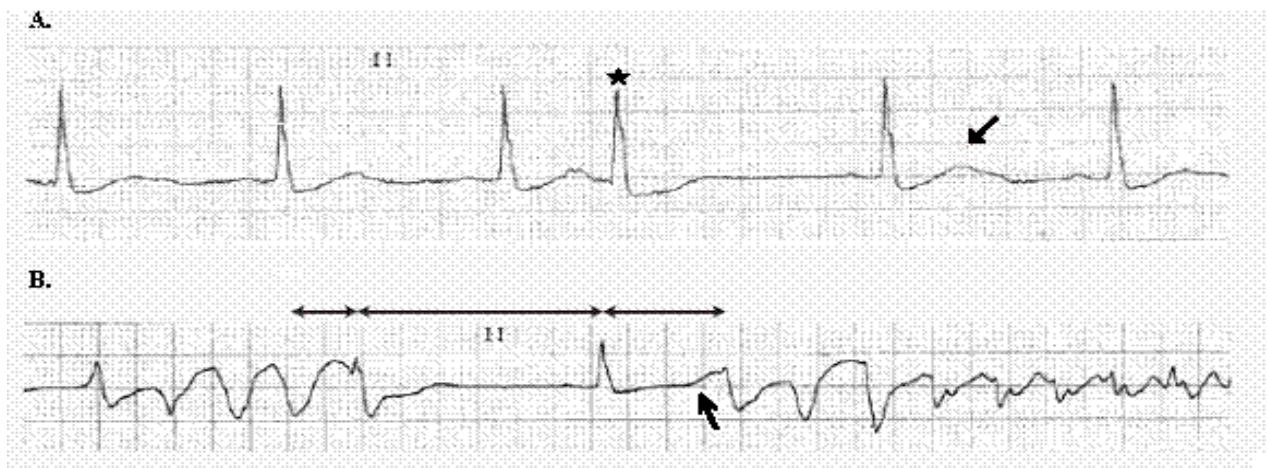
Ključne reči:
sindrom produženog QT intervala; genetika;
elektrokardiografija; lekovi, delovanje na fiziološke
funkcije.

Key words:
long QT syndrome; genetics; electrocardiography;
physiological effects of drugs.

Uvod

QT interval u elektrokardiogramu (EKG) je interval od početka Q zupca do završetka T talasa i ekvivalent je akcionog potencijala komora, tj. njihove depolarizacije i repolarizacije. Na njegovu dužinu utiču frekvencija srčanog rada, godine života i pol. Kao preciznija mera srčanog ciklusa komora uzima se korigovana vrednost QT intervala (QTc) koja se izračunava po Bazettovoj formuli tako što se vrednost QT intervala podeli kvadratnim korenom rastojanja između dva R zupca. Normalne vrednosti QTc intervala su do 440 ms, a vrednosti 440–460 ms kod muškaraca i 440–470 ms kod žena smatraju se graničnim¹.

Produženi QT interval može biti praćen nastankom sindroma, srčanog zastoja i sindromom iznenadne srčane smrti koji je i najčešći uzrok smrti kod odojčadi². U osnovi ovih događaja nalazi se nastanak ventrikularne tahikardije tipa *torsade de pointes* (TdP). Ovaj tip aritmija u EKG zapisu praćen je specifičnim nalazom: posle sinusnog ritma nastaje ventrikularna ekstrasistola praćena kompenzatornom pauzom, potom stiže sinusni impuls sa produženim QT intervalom, a zatim nastaje niz ektopičnih ventrikularnih impulsa sa promenljivom amplitudom QRS kompleksa, što stvara utisak njihovog uvijanja oko izoelektrične linije³ (slika 1). Epizoda TdP završava se najčešće spontano, ali može da prede i u ventrikularnu fibrilaciju koja se završava smrću.



Sl. 1 – a) EKG zapis produženog QT intervala.

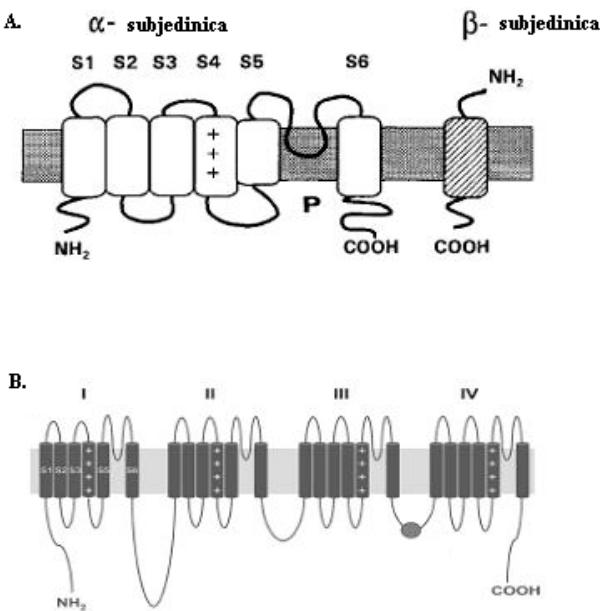
Zvezdicom je obeležen prevremen atrijalni impuls nakon koga je prisutna kompenzatorna pauza i sledeći sinusni impuls sa produženim i deformisanim QT intervalom (strelica).

b) EKG zapis ventrikularne aritmije tipa *torsade de pointes*:

nakon četiri impulsa polimorfne ventrikularne tahikardije sledi kompenzatorna pauza nakon čega se registruje sinusni impuls sa produženim i deformisanim QT intervalom (strelica). Dalje se u zapisu registruje nova epizoda polimorfne ventrikularne tahikardije (*torsade de pointes*)⁹.

Genetska osnova produženog QT intervala

Sindrom produženog QT intervala može biti urođen, kada nastaje kao posledica mutacije gena koji najčešće kodiraju voltažno-senzitivne Na^+ i K^+ kanale. Ovi kanali su transmembranski proteinski kompleksi građeni iz dve subjedinice: α subjedinice koja učestvuje u formiranju pore za prolazak jona i sadrži voltažni senzor i β subjedinice koja ima regulatornu ulogu (slika 2).



Sl. 2 – a) Struktura voltažno-senzitivnog K^+ kanala (Kr). α subjedinica sastoji se iz šest transmembranskih domena (S1-S6) i P petlje; β subjedinica ima jedan transmembranski domen. Četiri α i četiri β subjedinice formiraju funkcionalni kanal.

b) Struktura voltažno-senzitivnog Na^+ kanala. α subjedinica sastoji se iz četiri transmembranska domena od kojih svaki ima šest transmembranskih segmenata, četvrti segment je voltažni senzor¹².

Učestalost mutacija gena koji su odgovorni za pojavu sindroma produženog QT intervala je 1 na 3 000–5 000 slučajeva, a 32% asimptomatskih nosilaca mutacije ima QTc u okviru normalnih granica⁴. Do danas je identifikovano preko 500 različitih mutacija na nivou 10 gena koje su odgovorne za nastanak ovog sindroma: KCNQ1, HERG, SCN5A, KCNE1, KCNE2, ANKB, KCNJ2, CACNA1, CAV3 i SCN4B. Stopa penetrantnosti mutacija različita je i kreće se u rasponu 25–90%. Interesantno je da 25–30% osoba kod kojih je registrovan ovaj sindrom ipak nema genetski postavljenu dijagnozu⁵.

U prošlosti se najviše koristila klasifikacija zasnovana na homozigotnoj ili heterozigotnoj prezentaciji bolesti: Roman-Wardov sindrom se nasleđuje dominantno, Jervell-Lange-Nielsenov sindrom se nasleđuje recesivno i udružen je sa bilateralnom gluvoćom. U tabeli 1 predstavljena je sadašnja klasifikacija urođenog sindroma produženog QT intervala zasnovana na mutacijama na specifičnim genima⁶.

Tri najzastupljenija oblika bolesti, koja zajedno čine oko 65% slučajeva, su LQT1, LQT2 i LQT3. Ova tri oblika međusobno se razlikuju prema penetrantnosti kod nosilaca mutacije, provocirajućim činiocima koji dovode do nastanka ventrikularne aritmije i prema izgledu QT intervala i T talasa u EKG zapisu. Prvi oblik, LQT1, nastaje kao posledica mutacije KCNQ1 gena na hromozomu 11 koji kodira α subjedinicu I_{Ks} kanala u srcu odgovornih za sporu fazu repolarizacione izlazne K^+ struje (I_{Ks}). Kao posledica mutacije smanjena je ekspresija ovih kanala i usporena repolarizacija. Penetrantnost ovog tipa mutacije iznosi oko 62%. Epizode ventrikularne aritmije nastaju u toku fizičke aktivnosti ili tokom simpatičke stimulacije (68%), a plivanje se često navodi kao sport u toku koga se javljaju poremećaji srčanog ritma. U EKG zapisu registruje se visok T talas sa širokom bazom, produženog trajanja^{7,8}. U tipu LQT2 postoji mutacija HERG gena na hromozomu 7 koji kodira Kr kanale u srcu odgovorne za brzu fazu repolarizacione izlazne K^+ struje (I_{Kr}). Nastaje smanjena ekspresija ovih kanala i produžena repolarizacija. Smatra se da je penetrantnost u sklopu ovog poremećaja oko 79% i da oko 20% nosilaca mutacije ima normalan EKG zapis. Kod onih kod kojih postoji merljivo produženje QT

Tabela 1
Klasifikacija urođenog oblika sindroma produženog QT intervala zasnovana na mutacijama specifičnih gena⁶

Tip	Gen (lokus)	Protein	Struja	Učestalost (%)
Roman-Wordov sindrom (autozomno dominantan)				
LQT1	KCNQ1 (11p15.5)	α subjedinica I_{Ks}	K^+	30–35
LQT2	HERG (7q35-36)	α subjedinica I_{Kr}	K^+	25–30
LQT3	SCN5A (3p21-p24)	α subjedinica I_{Na}	Na^+	5–10
LQT4	ANKB (4q25-q27)	ankvirin β	$\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$	< 1
LQT5	KCNE1 (21q22.1)	β subjedinica	K^+	< 1
LQT6	KCNE2 (21q22.1)	β subjedinica I_{Kr}	K^+	< 1
LQT7	KCNJ8 (17q23)	α subjedinica Kir 2.1	K^+	< 1
LQT8	CACNA (12p13.3)	α subjedinica Ca_v 1.2	Ca^{++} (tip L)	< 1
LQT9	CAV3 (3p25)	kaveolin 3	Na^+	< 1
LQT10	SCN4B (11q23)	β subjedinica I_{Na}	Na^+	< 1
Jervell-Lange-Nielsenov sindrom (autozomno recesivan)				
JLN1	KCNQ1 (11p15.5)	α subjedinica I_{Ks}	K^+	> 90,5
JLN	KCNE1	β subjedinica I_{Ks}	K^+	< 0,5

intervala često se viđa i bifidni, nazubljen T talas male amplitude. Ventrikularne aritmije nastaju kao odgovor na emocionalni stres (49%), a rede se javljaju u toku sna (22%) i fizičke aktivnosti⁷. Podtip LQT3 nastaje zbog mutacije SCN5A gena na hromozomu 3 koji kodira voltažnosenzitivne Na^+ kanale. Posledica ovoga je usporena inaktivacija Na^+ kanala i produžena repolarizacija komora. Najveći rizik od nastanka malignih ventrikularnih aritmija je u toku sna i bradikardije⁶. Penetrantnost kod ovog podtipa je gotovo 90%. U EKG zapisu jasno se uočava produžen QT interval sa kasnim početkom T talasa⁸.

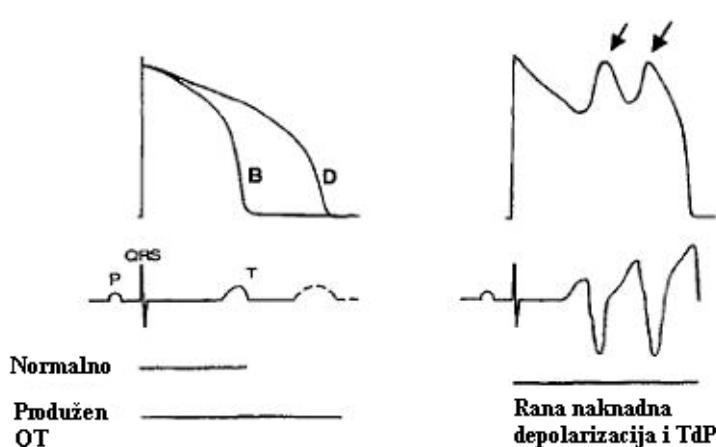
Uticaj lekova na dužinu QT intervala

Opisano je da lekovi mogu da prouzrokuju produženje QT intervala i kod osoba kod kojih je QTc normalan. Upravo ovaj fenomen, zajedno sa poremećajem ritma tipa TdP, najčešći je pojedinačni razlog za povlačenje nekih lekova iz upotrebe. Tako je npr. u SAD povućeno sa tržišta devet strukturno različitih lekova koji su propisivani za nekardiološke indikacije (cisaprid, terfenadin, astemizol, grepafloksacin, terodilin, droperidol, lidoflazin, sertindol, levometadil)⁹. Danas je uvedena obaveza da se u toku pretkliničkog ispitivanja novih lekova testiraju i njihova proaritmogena svojstva.

Svako produženje QT intervala nije praćeno aritmijom tipa TdP, ali produženje QT intervala preko 500 ms značajno povećava rizik od njenog nastanka⁹. Sa druge strane, svaki slučaj TdP praćen je produženjem QT intervala što ujedno predstavlja i jedan od dijagnostičkih kriterijuma. Producena repolarizacija komora stvara uslove za nastanak „rane naknadne depolarizacije“ verovatno kao posledica oporavka određenih Ca^{++} kanala i prelaska u stanje koje omogućava njihovo aktiviranje. Kada ta depolarizacija dostigne kritični prag, dolazi do nastanka prevremenog akcionog potencijala koji dovodi do *re-entry* tahikardije tipa TdP (slika 3). Faktor

koji bolje koreliše sa pojmom TdP je postojanje povećanja transmuralne disperzije repolarizacije (TDR). Za sve supstance za koje je na izolovanim transmuralnim preparatima srca pokazano da povećavaju TDR ispostavilo se da izazivaju ovaj tip aritmija kod ljudi¹⁰. Fenomen TDR može se objasniti osnovnim elektrofiziološkim karakteristikama komora. Iako histološki jedinstven, miokard komora u elektrofiziološkom smislu deli se na tri sloja: epikardijum, mezokardijum (M ćelije) i endokardijum. Njihovi akcioni potencijali razlikuju se po tome što depolarizacijska ulazna Na^+ struja (I_{Na}) kraće traje u epikardiju i endokardiju nego u M ćelijama, što omogućava duži ulazak Na^+ jona u M ćelije i po tome što je repolarizacijska izlazna K^+ struja koja se ostvaruje preko K_s kanala značajnija u epikardu i endokardu, dok je u M ćelijama od malog značaja, pa je usporen izlazak K^+ jona. Posledica ovih razlika je pojava da akcioni potencijal najkraće traje u epikardiju, nešto duže u endokardiju, a najduže u M ćelijama. U osnovi ovog fenomena nalazi se različita dužina trajanja repolarizacije, što određuje različitu dužinu trajanja refraktarnog perioda u pojedinim ćelijama i predstavlja osnovu za nastanak *re-entry* tahikardija. Ove razlike u normalnim uslovima iznose svega nekoliko milisekundi, ali određuju ono što nazivamo TDR. Elektrokardiografski zapis registruje gradijent potencijala svih mišićnih ćelija određenog dela miokarda tako da vrh T talasa odgovara repolarizaciji epikardijuma, a repolarizacija M ćelija odgovara kraju T talasa¹¹.

Svi lekovi koji povećavaju TDR dovode i do vidljivih promena u izgledu T talasa. On postaje proširen, aplatiran, pojavljuje se dvogibi T talas ili je on sinusoidnog oblika. Lekovi koji dovode do produženja QT intervala najčešće blokiraju I_{Kr} struju i na taj način produžavaju trajanje repolarizacije komora. Ovaj fenomen javlja se i kod zdravih osoba, ali je izraženiji kod nosilaca poznatih mutacija gena za LQT ili ukoliko je prisutan njihov polimorfizam. Smatra se da je polimorfizam gena odgovoran za 10–15% slučajeva lekovima indukovanih nastanki TdP⁸.



Sl. 3 – Levo: shematski prikaz transmembranskog potencijala komora i EKG zapis u bazalnim uslovima (B) i u prisustvu leka koji blokira I_{Kr} kanal (D). Pod dejstvom leka odložena je repolarizacija i produženo trajanje akcionog potencijala i QT intervala u EKG zapisu. Desno: progresivno produženje akcionog potencijala dovodi do nastanka rane naknadne depolarizacije pre repolarizacije (strelice) što stvara sliku *torsade de pointes* aritmije u EKG zapisu¹².

Antiaritmici

Lekovi za koje se zna da izazivaju produženje QT intervala i samim tim nose određeni rizik od nastanka aritmije tipa TdP i iznenadne srčane smrti dele se na kardiološke lekove i lekove iz drugih terapijskih grupa. Iz grupe kardioloških lekova značajni su antiaritmici grupe Ia (hinidin, prokainamid i dizopiramid) i antiaritmici III grupe (dofetilid, ibutilid i sotalol). Ovi lekovi izazivaju produženje QT intervala od preko 50 ms, a rizik od pojava pomenutog poremećaja ritma generalno je veći od 1%⁹. Najveći je za hinidin i kreće se do 8,8%.

Antiaritmici grupe Ia blokiraju voltažno-zavisne Na^+ kanale i, produžavajući depolarizaciju, dovode do produženja akcionog potencijala. Pored ovog glavnog dejstva oni blokiraju i I_{Kr} struju vezujući se u unutrašnjosti pore kanala. Pri nižim frekvencijama rada

srca oni imaju veći afinitet za K^+ kanale i taj fenomen naziva se obrnuta zavisnost od upotrebe (*reverse use-dependence*)¹². Koncentracije hinidina koje izazivaju blokadu I_{Kr} 10 puta manje su od onih neophodnih za blokadu drugih K^+ kanala, što uslovljava produženje QT intervala i pri subterapijskim koncentracijama u plazmi. Hinidin se metaboliše u jetri isključivo putem enzima CYP3A4, tako da inhibicija ovog enzima, pri istovremenoj primeni drugih lekova, može da dovede do povećanja koncentracije hinidina u plazmi.

Antiaritmici III grupe ostvaruju svoje terapijsko dejstvo tako što blokiraju I_{Kr} , ali pored toga oni blokiraju u manjoj meri i druge struje. Unutar ove grupe postoje razlike koje se odnose na to u kom delu miokarda ovi lekovi ostvaruju najznačajniji blok. Sotalol dovodi do značajne TDR, jer je repolarizacija najviše produžena u M ćelijama. U njima posle blokade I_{Kr} ostvaruje se repolarizacija isključivo preko I_{Ks} koja ima malu aktivnost u ovom tipu srčanih ćelija. Sa druge strane, amiodaron predominantno blokira I_{Ks} i dovodi do produženja akcionog potencijala najviše u ćelijama epikarda i endokarda, koji se po trajanju približava M ćelijama. Tako je i pored produženja QT intervala smanjena TDR i samim tim mogućnost nastanka *re-entry* tahikardije¹⁰. Smatra se da je to jedan od razloga što amiodaron, za razliku od sotalola, dofetilida i ibutilida, retko izaziva aritmije, mada on donekle blokira i I_{Ca} i poseduje i neke osobine β blokatora. Rizik od nastanka TdP aritmije pri primeni amiodarona manji je od 1%, pri primeni sotalola je 0,9–3,4%, a pri iv primeni ibutilida u atrijalnom flateru ili fibrilaciji najveći je i iznosi 3,6–8,3%⁸.

Lekovi drugih terapijskih grupa koji dovode do produženja QT intervala

Najčešće korišćeni lekovi drugih terapijskih grupa koji dovode do produženja repolarizacije komora su antihistamini (astemizol i terfenadin), antibiotici (eritromicin, klaritromicin, azitromicin i sparfloksacin), antiglivični lekovi iz grupe azola (ketokonazol i itrakonazol) i antipsihotici (hlorpromazin, tioridazin, mezoridazin, flufenazin, pimozid i haloperidol). Oni dovode do produženja QT intervala 5–10 ms, a rizik od nastanka TdP manji je od 1%.

Terfenadin inhibiše I_{Kr} struju i pri terapijskoj primeni izaziva prosečno produženje QT intervala od oko 6 ms⁹. Ovo produženje veće je pri primeni viših doza i kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom, kod kojih je smanjena repolarizacijska rezerva. Terfenadin se gotovo kompletno metaboliše pri prvom prolasku kroz jetru aktivnošću enzima CYP3A. Njegov metabolit feksofenadin ima dejstva antihistamika, ali ne pokazuje sposobnost blokade I_{Kr} . U situacijama kada je aktivnost CYP3A inhibisana (primenom eritromicina, ketokonazola) ili kada je smanjena (usled bolesti jetre), kao i u uslovima predoziranja, raste koncentracija nemetabolisanog terfenadina u plazmi i dolazi do značajnog produženja QT intervala. Astemizol, takođe, ima metabolizam koji je isključivo zavisan od CYP3A, što može da predstavlja mesto nepoželjnih interakcija sa posledicama po produženje QT intervala. Za razliku od njih u metabolizam ceti-

rizina, antihistaminika druge generacije, uključeno je više CYP enzima, pa zbog toga ovaj lek nema izražen proaritmijski potencijal.

Makrolidni antibiotici (eritromicin, klaritromicin, azitromicin) produžavaju repolarizaciju izazivajući blokadu I_{Kr} i do sada je registrovano nekoliko slučajeva TdP nakon njihove oralne, a naročito parenteralne primene¹³. Metabolizam ovih antibiotika zavisi isključivo od CYP3A enzima. Zbog toga raste rizik od nastanka fatalnih aritmija i iznenadne srčane smrti kada se makrolidi primenjuju sa drugim lekovima, inhibitorima CYP3A enzima, pa takve kombinacije treba izbegavati¹⁴. Iako svi lekovi iz ove grupe izazivaju približno podjednako produženje QT intervala, njihov aritmogeni potencijal nije identičan. On je najveći za eritromicin, nešto niži za klaritromicin, najniži za azitromicin. Razlog leži u činjenici da nastanak rane naknadne depolarizacije i TdP zavisi prvenstveno od toga koja je faza akcionog potencijala i repolarizacije produžena. Eritromicin i klaritromicin produžavaju treću fazu akcionog potencijala, koja odgovara brzoj repolarizaciji. Kao posledica usporena ove faze stvara se „voltažni prozor“ u kome dolazi do ponovne aktivacije L tipa Ca^{++} kanala, ulaska Ca^{++} u ćeliju i nastanka rane naknadne depolarizacije. Azitromicin produžava drugu fazu repolarizacije tako da je očuvana brza repolarizacija čime se sprečava reaktivacija Ca^{++} kanala.

Sposobnost antipsihotika da izazivaju produženje QT intervala i aritmije tipa TdP najpre je uočena kod tioridazina i drugih fenotiazina male jačine (hlorpromazin, mezoridazin), što je uslovilo prelazak na visoko potentne fenotiazine (flufenazin, pimozid) i na butirofenone (haloperidol). Tokom devedesetih uvode se u terapiju i atipični antipsihotici (klozapin, risperidon, olanzapin, kvetiapin, ziprazidon)¹⁵. Za sve ove lekove dokazano je da blokiraju I_{Kr} i dovode do produženja QT intervala koje je najveće posle primene tioridazina (oko 30 ms). Elektrofiziološkim ispitivanjem dokazano je da ovaj lek, zajedno sa sertindolom i pimozidom, pokazuje vrlo malu (manju od 10 puta) selektivnost za D_2 i 5-HT_{2A} receptore u odnosu na K_r kanale. Od atipičnih antipsihotika olanzapin ima najveću selektivnost za ove terapijski značajne receptore, pa zato prouzrokuje najmanje produženje QT intervala (oko 1 ms). Pri određivanju rizika za nastanak TdP i iznenadne smrti pri primeni antipsihotika treba uzeti i obzir i pridružene faktore kao što su: sklonost shizoidne populacije predoziranju, visoka zastupljenost pušenja, dugotrajna primena leka u starijoj populaciji sa brojnim propratnim oboljenjima.

Drugi lekovi koji mogu da blokiraju K^+ kanale i da dovedu do produženja QT intervala su antimalarici (hlorokvin, halofantrin), antiprotozoalni lekovi (pentamidin), antiemetici (ondansetron, tropisetron, granisetron), opijoidni analgetici (metadon), triciklični i tetraciklični antidepresivi (amitriptilin, doksepin, imipramin, maprotilin, trazodon), diuretici (indapamid, triamteren), sedativi (hloral-hidrat), citostatici (arsen-trioksid, doksorubicin), narkotici (kokain)^{12, 16}.

Potrebno je istaći da postoje određeni faktori koji povećavaju rizik od nastanka aritmija posle primene gore spomenutih lekova, tako što dodatno doprinose produženju repolarizacije⁹. Ovi faktori navedeni su u tabeli 2.

Tabela 2

Faktori rizika i mehanizam kojim oni utiču na nastanak lekovima izazivanog produženja QT intervala⁹

Faktor rizika	Mehanizam
Ženski pol	uticaj polnih hormona na kinetiku jonskih kanala i repolarizaciju
Hipokalijemija	smanjena I_{Kr} i olakšana blokada od strane nekih lekova
Hipomagnezijemija	
Bradikardija	produženo trajanje akcionog potencijala
Hipertrofija i insuficijencija miokarda	produženo trajanje akcionog potencijala, oslabljene izlazne repolarizacione struje
Terapija digitalisom	
Visoka koncentracija leka	
Brza <i>iv</i> infuzija lekova koji produžavaju QT interval	
Supklinički sindrom produženog QT intervala	normalan QTc uz prisutvo neke od poznatih mutacija za LQT ili polimorfizam gena

Dosadašnje studije predlažu primenu određenih mera u cilju smanjivanja incidencije lekovima izazvane TdP i iznenadne smrti. Tako, u mnogim zemljama uveden je zakon da se u toku pretkliničkih studija testira uticaj novih lekova na dužinu QT intervala. U kliničkim uslovima savetuje se sledeće: svim bolesnicima pre započinjanja terapije lekom koji izaziva produženje QT intervala potrebno je uraditi rutinski EKG i raspitati se o postojanju slučajeva iznenadne smrti u porodici, ranijih epizoda sinkopa, naročito u toku fizičkog napora i srčanog zastoja. Mnoge kardiološke lekove (npr. hidnidin) treba uvoditi u terapiju u bolničkim uslovima, gde je moguć neinvazivni monitoring. Posebnu pažnju treba obratiti na starije žene, osobe sa srčanom insuficijencijom i one koji dobijaju diuretike. Treba izbegavati kombinacije antiaritmika sa lekovima koji usporavaju njihov metabolizam, kao i kombinacije sa lekovima koji produžavaju QT interval. Ukoliko je bolesnik imao epizodu TdP u toku primene jednog leka, treba očekivati da se isti poremećaj ritma može javiti i pri

primeni drugog leka koji produžava QT interval¹². U toku terapije sa visokorizičnim lekom potrebno je da se uradi EKG, jer to često predstavlja način da se otkriju asimptomatski nosioci mutacija i polimorfizma kod kojih je dužina QT intervala bila normalna pre primene lekova.

Zaključak

Produženi QT interval predstavlja problem u kliničkoj praksi kome se posvećuje sve veća pažnja i koji je oblast intenzivnog istraživanja. Genetske studije kod pojedinaca koji imaju klinički izražene simptome produženog QT intervala i/ili pozitivnu porodičnu anamnezu za iznenadnu srčanu smrt, mogu za početak da budu ograničene na KCNQ1, HERG i SCN5A gene sa verovatnoćom otkrivanja mutacije od 65%. Predstojeće studije tek treba da objasne značaj polimorfizma određenih gena za pojavu produženja QT intervala.

LITERATURA

- Chou TC, editor. *Electrocardiography in clinical practice*. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2001. (English)
- Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, Napolitano C, Antzelevitch C, Stramba-Badiale M, et al. A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2000; 343(4): 262–7.
- Grace AA, Camm AJ. Quinidine. *N Engl J Med* 1998; 338(1): 35–45.
- Priori SG. Inherited arrhythmogenic diseases: the complexity beyond monogenic disorders. *Circ Res* 2004; 94(2): 140–5.
- Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Blaise R, Ronchetti E, Nastoli J, et al. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *JAMA* 2005; 294(23): 2975–80.
- Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Ackerman MJ. Clinical and genetic characteristics of long QT syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60(7): 739–52. (Spanish)
- Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103(1): 89–95.
- Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, Kavinsky CJ, Trobman RG. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am Heart J* 2007; 153(6): 891–9.
- Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004; 350(10): 1013–22.
- Fenichel RR, Malik M, Antzelevitch C, Sanguinetti M, Roden DM, Priori SG, et al. Drug-induced torsades de pointes and implications for drug development. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15(4): 475–95.
- Yan GX, Shimizu W, Antzelevitch C. Characteristics and distribution of M cells in arterially perfused canine left ventricular wedge preparations. *Circulation* 1998; 98(18): 1921–7.
- Tamargo J. Drug-induced torsade de pointes: from molecular biology to bedside. *Jpn J Pharmacol* 2000; 83(1): 1–19.
- Milberg P, Eckardt L, Bruns HJ, Bieritz J, Ramtin S, Reinsch N, et al. Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar QT prolongation: fast phase 3 repolarization prevents early afterdepolarizations and torsade de pointes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303(1): 218–25.
- Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimbulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004; 351(11): 1089–96.
- Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158(11): 1774–82.
- Stojnić N, Gojković-Bukarica L, Perić M, Grbović L, Lešić A, Bumbuširević M, et al. Potassium channel opener pinacidil induces relaxation of the isolated human radial artery. *J Pharmacol Sci* 2007; 104(2): 122–9.

Rad je primljen 25. XII 2007.



Oksidativni stres u sklopu faktora rizika od nastanka i razvoja senilne degeneracije makule

Oxidative stress in association with risk factors for the occurrence and development of age-related macular degeneration

Lepša Žorić*, Natalija Kosanović-Jaković†, Emin Čolak‡,
Aleksandra Radosavljević†, Vesna Jakšić*, Snežana Stević§

Medicinski fakultet, *Očno odeljenje, §Institut za farmakologiju, Priština/Kosovska Mitrovica;
Kliničko-bolnički centar Srbije, †Institut za očne bolesti,
‡Institut za medicinsku biohemiju, Beograd

Ključne reči:

retina, regeneracija; žuta mrlja, degeneracija; stres, oksidativni; faktori rizika; starenje.

Key words:

retinal degeneration; macular degeneration; oxidative stress; risk factors; aging.

Uvod

Broj starijih stanovnika gotovo je u globalnom porastu, pa socijalni i ekonomski značaj bolesti karakterističnih za taj deo populacije postaje sve veći. Opadanje vidne oštine, kolornog vida, kontrastne senzitivnosti i slabljenje drugih vidnih funkcija tokom starenja nastaju i usled promena u retini i moždanim strukturama, a ne samo zbog slabljenja akomodacije ili pojave katarakte¹⁻³.

Staračka degeneracija žute mrlje mrežnjače (*age-related macular degeneration* – AMD) vodeći je uzrok trajnog ili legalnog slepila kod populacije starijih od 50 godina u razvijenim zemaljama. Učestalost upadljivo raste sa godinama starosti^{4,5}. Ipak, od AMD ne oboleva svaka stara osoba, a, takođe, svi delovi retine ne trpe takva oštećenja. Osim odmaklog životnog doba, verovatno postoji niz drugih sistemskih i lokalnih faktora rizika u njenoj genezi.

Oksidativni stres posledica je evolucije aerobnog života na zemlji, baš kao i fotooksidativni stres, koji udružuje negativna dejstva sunčeve svetlosti i kiseonika kod dnevnih organizama⁶. S obzirom da se niz promena u organizmu smatra posledicom oksidativnog stresa, uključujući i one koje se odnose na starenje, razumljivi su stalni pokušaji njihovog zaustavljanja. Logičan sled koraka u tom, delom uspešnom, a delom frustrirajućem naporu, jeste izučavanje etiologije i patogeneze bolesti staračkog doba.

Jedna od glavnih teškoća u izučavanju AMD je diferenciranje procesa starenja od suštinski patoloških procesa.

Retina se ne može posmatrati izolovano od celog организма, njegove cirkulacije i metaboličkih procesa. Sa druge strane, kontinuirano je izložena fotohemijskim procesima, što dodatno otežava diferenciranje promena različitih geneza.

Starenje retine

Promene u spoljašnjim segmentima štapića manifestuju se porastom količine diskova i njihovim nabiranjem. U unutrašnjim segmentima čepića uočavaju se lipofuscin-ske granule⁷⁻⁹. Producija diskova spoljašnjih segmenata čepića konstantna je, a gomilanje, nabiranje membrana i nakupljanje navoja njihovih diskova nastaje zbog smanjenja fagocitne funkcije ćelija pigmentnog epitela retine (*retinal pigment epithelium* – RPE). Spoljašnja granična membrana ograničava prostor u kome bi se spoljašnji segmenti štapića elongirali, tako da njihova aksijalna dužina ostaje konstantna, ali na račun morfoloških promena. Smatra se da se sadržaj pigmenta zeaksantina ne menja bitno starenjem.

U optičkom nervu opada broj aksona, što je u korelaciji sa porastom količine vezivnog tkiva, pa dijametar nerva ostaje gotovo konstantan. Müllerove ćelije zadebljavaju, a time i unutrašnja granična membrana^{10,11}. Gubitak ćelija u centralnom nervnom sistemu pogoda optičke puteve i vidnu kuru, ali sa znatnim individualnim varijacijama¹².

Ćelije RPE imaju niz funkcija koje ih svrstavaju među njangažovanje u organizmu⁶. Nakupljanje nepotpuno metabolisa-

nih rezidua fagocitiranih membrana čepića i štapića u ćelijama RPE, usled nesavršenosti digestivnih mehanizama, jedan je od predloženih modela senilnih promena retine¹³. Ostaci nepotpune molekularne digestije nakupljaju se i u vidu bazalnih laminarnih depozita u Bruchovoj membrani¹³. Starenjem, zapaža se znatan pleomorfizam ćelija RPE¹⁴.

Melanozomi RPE stvaraju se još tokom intrauterinog života¹⁵. Ćelije RPE vode poreklo od neuralnog grebena, ali i neuroepitela, što objašnjava njegove neznatne varijacije kod pripadnika različitih rasa¹⁶. Broj melanozoma u RPE gotovo se ne menja tokom života, ali dolazi do promene koncentracije melanina u ćelijskim granulama¹⁷. Gubitkom melanina ćelije postaju osetljivije na fotooksidativni stres.

Lipofuscin u ćelijama RPE pojavljuje se već nakon rođenja. Njegova koncentracija raste tokom prve dve dekade života i prepostavlja se da je to rezultat dejstva ultravioletnih (UV) zraka koji dopiru do retine pre razvoja sočivnih hromofora odraslog čoveka. Nakon 50. godine života registruje se drugi skok u produkciji lipofuscina^{18, 19}. Njegovo nakupljanje u postmitotičkim ćelijama znak je stareњa i stoji u direktnoj proporciji sa dužinom života. Za razliku od ćelija koje su zadržale mitotičku sposobnost i mogu da ga razlože, visoko diferencirane ćelije jedino nakupljaju lipofuscin. On, uglavnom, nastaje tokom gvožđem katalizovane oksidacije proteina i lipida, a može dalje senzibilisati lizozome fotoreceptora i ćelija RPE za fotooksidativno oštećenje pokrenuto vidljivim delom spektra^{20, 21}.

Programirana ćelijska smrt procesom apoptoze je, suštinski, zaštitni mehanizam organizma od nakupljanja i širenja oštećenih ili nepotrebnih ćelija. Kod većine populacija ćelija koje stare zapaža se povišen nivo apoptoze, pa tako i u senescentnom RPE.

Starenjem, zadebljava Bruchova membrana. Prve promene javljaju se u unutrašnjem, kolagenom sloju. Smatra se da apoptotični ćelijski materijal biva deponovan u membrani¹⁷. Ovaj izumrli ćelijski materijal uklanjaju makrofagi i periciti horiokapilarisa, a do njegove akumulacije i zadebljanja membrane dolazi kada produkcija ćelijskih rezidua nadmaši raspoložive fagocitne kapacitete. Zadebljavanje, hijalinizacija i bazofilija membrane najizraženiji su u području makule i peripapilarno. Ove promene menjaju elastična svojstva Bruchove membrane. Kolagen u savstu membrane zadobija izmenjenu strukturu. U sedmoj deceniji života materijal se nakuplja između basalne membrane pigmentnog epitela i baza njegovih ćelija. Ekskreti iz RPE tako formiraju basalne linearne depozite²². Ovakve promene karakteristične su samo za pripadnike rasa koje razvijaju eksudativni tip senilne degeneracije makule. Sadržaj lipida u membrani raste sa godinama, što se može smatrati i zaštitnim mehanizmom koji ojačava oslabljenu hematoretnalnu bariju.

Promene u koncentraciji melanina u ćelijama pigmentnog epitela retine, kao i promene u horoidnoj cirkulaciji, daju očnom dnu starih osoba tigroidan izgled. Refleksija sa površine unutrašnje granične membrane retine postepeno nestaje. Oko diska optičkog nerva pojavljuje se atrofija, a na periferiji retine atrofične i degenerativne promene.

Staračke degeneracije žute mrlje i njene kliničke forme

Stepen oštećenja centralnog vida, kao i terapijska strategija, zavise od stadijuma progresije AMD. Ona zahvata samo područje žute mrlje, dok ostali delovi retine bivaju pošteleni, pa periferni vid ostaje sačuvan. Na taj način, ove osobe nikada neće biti potpuno slepe, ali su, svakako, hendekpirane zbog nemogućnosti rada, čitanja, prepoznavanja lica, slike, predmeta, boja i detalja i staranja o sebi, a to ih svakako svrstava u grupu legalno slepih lica.

Meke druze srednje veličine sa lako nejasnim granicama i lake pigmentne promene na zadnjem polu retine imaju klinički značaj koji upućuje na početak degeneracije. Takve inicijalne promene čine ranu formu bolesti. Rana i intermedijarna forma predstavljaju 90% svih AMD²³.

Intermedijarnu formu karakterišu konfluentne srednje i velike druze, akumulisane ispod retine^{24, 25}. Faktori rizika od dalje progresije su pigmentne anomalije, velike druze, bilateralne druze srednje veličine i unilateralna neovaskularna makulopatija. Na osnovu tih elemenata procenjuje se petogodišnji rizik od razvoja legalnog slepila²⁶.

Uznapredovala forma senilne makulopatije ima dva klinička podtipa. Vlažna, eksudativna ili neovaskularna degeneracija makule teža je forma. Karakteriše je profileracija fibrovaskularnog tkiva u horoidei. Ona, dalje, može napredovati u subretinski prostor, kada dovodi do eksudacije i krvarenja i oštećenja ili gubitka centralnog vida. Dolazi do ablacji retinskog pigmentnog epitela i stvaranja disciformnog ožiljka na zadnjem polu retine^{27, 28}.

Značajan gubitak vida dešava se upravo kod osoba koje razviju horoidnu neovaskularizaciju. Njena progresija moguća je usled postojanja pukotina u Bruchovoj membrani²⁹⁻³².

Drugi oblik, areolna ili suva degeneracija makule ili geografska atrofija, kada je proces ekstenzivan, ima izgled ovalnih, pojedinačnih ili konfluentnih područja atrofije pigmentnog sloja u kojima je vidljiva horoidna cirkulacija. Nastaje konfluiranjem druzi i kasnijom distrofičnom kalcifikacijom ili zamenom sa vezivnim tkivom. Proces se u početku dugo odvija ekstrafovealno i okružuje centar u vidu potkovice. Pigmentni epitel retine iznad ovih područja iščezava, kao i neuroepitelni elementi u retini.

Faktori rizika od razvoja staračke degeneracije žute mrlje

Osnovni prepoznati faktor rizika svakako je starost^{3, 4}. U faktore rizika koji se ne mogu modifikovati ubrajaju se i rasna pripadnost i genotip³³⁻³⁶.

Veći broj studija evaluisao je uticaj ambijentnih faktora rizika. Jedan broj autora ne nalazi uzročnoposledičnu vezu između profesionalnog, rekreativnog ili boravišnog izlaganja suncu i AMD^{37, 38}, dok druge studije dokumentuju njihovu povezanost³⁹⁻⁴¹.

Niz autora analizirao je i druge faktore, a najčešće kardiovaskularne bolesti i faktore njihovog rizika^{42, 43}. Katarakta figurira kao faktor rizika u nekim studijama, i to zavisno od njenog tipa^{37, 44, 45}. Sa druge strane, smatra se da AMD predstavlja opasnost za

razvoj katarkte zbog difuzije produkata lipidne peroksidacije do zadnje sočivne kapsule⁴⁶⁻⁴⁸.

Jatrogeni faktor rizika za razvoj neovaskularne membrane tiče se preventivnog korišćenja laser fotokoagulacije druza u cilju prevencije neovaskularizacije⁴⁹.

Pušenje je, svakako, faktor rizika. Izgleda, da je to povezano sa određenim genetskim faktorima. Visoki urinarni sadržaj kadmijuma kod pušača koji su razvili makulopatiju ukazuje na specifičnosti u njegovoj eliminaciji u ovoj grupi. U odnosu na njih, pušači koji nemaju senilnu makulopatiju imaju značajno niže vrednosti ovog toksičnog metala⁵⁰.

Visoke vrednosti C reaktivnog proteina karakterističnog za inflamaciju, registrovane su kod osoba sa intermedijarnom i uznapredovalom formom AMD⁵¹. U subretinskoj neovaskularnoj membrani pronađene su ćelije inflamacije, a lokalno prisutni leukociti predstavljaju i važan izvor oksidativnog stresa i oštećenja biomolekula⁵². Promena u genu koji kodira H komponentu komplementa kod osoba sa AMD dodatno podržava mogućnost uloge inflamacije u njenoj genezi, iako ne kod svih rasa^{53, 54}.

Oksidativna oštećenja i antioksidaciona zaštita kod staračke degeneracije žute mrlje

Retina je izložena sunčevom zračenju tokom celog čovekovog života. Smatra se da plavi deo sunčevog spektra ovde ima veći značaj, s obzirom da rožnjača i adultno sočivo apsorbuju veći deo UV zračenja. Retina je dobro vaskularizovana, ima praktično arterijske koncentracije kiseonika i visok sadržaj lipida, uključujući i višestruko nezasićene masne kiseline. Permanentna fagocitoza u ćelijama RPE, takođe, izaziva oksidativna oštećenja. Fotosenzibilizatori, poput lipofuscina, citochrom c oksidaze, rodopsina i hemoglobina u retini sposobni su da indukuju oksidativni stres^{52, 55, 56}.

Niz nalaza potvrđuje ulogu samog oksidativnog stresa u etiopatogenezi AMD. Koncentracija bakar i cink (Cu, Zn) superoksid dismutaze raste, a katalaze opada u citoplazmi i lizozomima RPE u mukularnoj regiji starih osoba i osoba sa AMD. Koncentracije hem-oksigenaza 1 i 2 u lizozomima istih ćelija opadaju značajno kod postojanja subretinalne neovaskularne membrane. Fotoaksidativni stres suprimira sintezu endogenog retinskog antioksidansa metalotioneina kod eksperimentalnih životinja⁵⁷. Aktivnosti superoksid-dismutaze i glutation-peroksidaze u eritrocitima i plazmi osoba sa AMD značajno su niže nego kod kontrolnih ispitanika. Razlika je visoko značajna i između ispitanika sa početnim i razvijenim formama bolesti, dok za eritrocitnu katalazu nema razlike⁵⁸. Značajnija dekompenzacija serumskih antioksidansa evidentira se i u drugim bolestima u vreme nastanka neovaskularizacije^{59, 60}. Slobodni radikal azot-monoksid postoji u značajno višim koncentracijama u krvi bolesnika sa AMD, a intenzitet lipidne peroksidacije takođe je visok u ovoj grupi^{58, 61}.

Eksperimentalni nalazi na transgenskim miševima ukazali su da angiogeneza nastaje usled remećenja balansa između produkcije faktora njene stimulacije i inhibicije. Vaskularni endotelni faktor rasta A (*Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF*) ima sposobnost promocije angio-

geneze. Njegov supresor, antiangiogenetski faktor koji potiče iz pigmentnog epitela (*Pigment Epithelium-Derived Factor – PEDF*), može biti suprimiran dejstvom oksidacionog stresa još na nivou genske regulacije njegove produkcije⁶². Disbalans između ova dva faktora izaziva horoidnu neovaskularizaciju u AMD⁶³⁻⁶⁶.

Kako fotoaksidativno oštećenje pokrenuto plavim delom spektra može izazvati produkciju kolagena IV u endotelnim ćelijama, primarni oštećujući procesi mogu biti locirani u horiokapilarisu⁶⁷. Ovaj kolagen ugraduje se u Bruchovu membranu, u kojoj stvara zadebljanja i prethodi pojavi linearnih depozita, a zatim i druza. Akumulacija ekstracelularnog debrija u membrani menja njen sastav i propustljivost, što, moguće, vodi ka smanjenom transportu hormona i vitamina do ćelija RPE, kao i smanjenju eliminacije njihovih otpadnih produkata^{68, 69}. Druze u formi depozita vode poreklo od membrana ćelijskih struktura RPE, neuronske retine i horiokapilarisa. Nalaz niza elemenata oksidativnog oštećenja u druzama ukazuje na fotodinamsko oštećenje, a neki od njih mogu da promovišu angiogenezu⁶⁹. Glutation štiti ćelije RPE od fotoaksidativnog stresa^{68, 70}.

Veruje se da mitohondrije imaju ključnu ulogu u regulaciji apoptoze. Reaktivni metaboliti kiseonika, koji se stvaraju u ćelijama RPE izloženim plavom delu spektra, potiču upravo iz njihovih mitohondrija⁷¹. Oksidativni stres može sniziti osetljivost senscentnih ćelija na apoptozu putem defektne oksidativne fosforilacije⁷². Međutim, sa druge strane smatra se da proces formiranja druza umnogome odgovara apoptočnim procesima u retini i da predisponira razvoj neovaskularizacije⁷³.

Tokom starenja, mitohondrije u postmitotičkim tkivima trpe i akumulišu oštećenja svoje DNK. Vodonik peroksid u ćelijskim kulturama oštećuje mitohondrijsku DNK u RPE, pre nego nukleusnu^{19, 74, 75}. Osim oštećenja gena koji regulišu apoptozu i ćelijski ciklus, slobodni radikali oštećuju i gene koji regulišu signalnu transdukciju, interćelijsku komunikaciju i regulaciju transkripcije u kulturi ćelija RPE⁷⁶.

Ćelije u području makule imaju i više koncentracije lipofuscina od drugih delova retine, pa se njegovo nakupljanje smatra jednim od inicijalnih procesa u nastanku degeneracije. Melanin u RPE ima esencijalnu ulogu kao apsorber dela sunčevog spektra, ali i funkciju čistača slobodnih radikala kiseonika i u vezivanju nekih lekova i metala. Ipak, topografska distribucija melanina i lipofuscina pokazuju inverziju, tako da se smatra da produkcija lipofuscina može imati i protektivno dejstvo^{77, 78}.

Mukularni pigment, sastavljen od luteina i zeaksantina, ima sposobnost filtracije svetla („prirodne naočare za sunce“), ali i direktna antioksidativna svojstva⁷⁹. Ovi karotenoidi deluju kao čistači singlet kiseonika, kao suzbijači triplet stanja fotosenzibilizatora i usporavaju peroksidaciju membranskih fosfolipida⁸⁰⁻⁸². Lutein, kao sastojak mukularnog pigmenta diurnalnih primata, posebno je značajan. Visoki plazmatski nivo luteina i zeaksantina udruženi su sa smanjenim rizikom od razvoja AMD⁵⁵. Za razliku od senescencije, optička gustina pigmenata čepića osetljivih na zrake duge i srednje talasne dužine snižena je kod bolesnika sa početnom AMD i to nezavisno od vidne oštchine⁸³.

Melatonin je potentan i efikasan čistač slobodnih radikala. Pinealni indolamin reaguje sa visoko toksičnim hidroksilnim radikalom i obezbeduje neposrednu zaštitu gotovo svih ćelijskih biomolekula. Smatra se da se delom sintetiše i u retini, a deo informacija potrebnih za produkciju i sekreciju melatonina, svakako se obezbeđuje putem retine. Starenje i pojava nekih bolesti čestih u senijumu kod eksperimentalnih životinja odlažu se administracijom melatonina⁸⁴. Aktivnosti glutation-peroksidaze i glutation-reduktaze kod sisara i ptica prate ritam sekrecije melatonina. On kontroliše oksidativne procese i putem visokog afiniteta za vezivanje za citozolnu hinon reduktazu 2. Smatra se da može imati ulogu i u prevenciji stvaranja slobodnih radikala u mitohondrijama. Povećana oksidacija proteina uočena je kod mutiranih eksperimentalnih životinja koje ne podležu cirkadijalnom ritmu^{84, 85}.

Gojaznost, takođe, figuriše kao jedan od faktora rizika od progresije AMD i smatra se da smanjen unos kalorija štodi antioksidativne kapacitete⁸⁶. Unos višestruko nezasićenih masti je u obrnutoj, a unos zasićenih masnoća u direktnoj proporciji sa razvojem AMD^{87, 88}.

Dugotrajni unos namirnica bogatih vitaminom A biljnog i životinjskog porekla ispoljio je zaštitnu ulogu⁴. Specifični karotenoidi, poput luteina i zeaksantina, koji se nalaze u tamnozelenom, lisnatom povrću najznačajnije redukuju rizik progresije uznapredovale AMD^{89, 90}. U serumima bolesnika sa AMD evidentirane su i značajno niske koncentracije karotenoida likopena, bez obzira na stadijum progresije⁹¹. Ostali antioksidansi (vitamini C i E, ukupni karotenoidi) značajno su sniženi tek kod bolesnika sa eksudativnom formom AMD. Višegodišnje multicentarsko ispitivanje dalo je rezultate koji podržavaju suplementaciju vitaminima i mikroelementima u ovoj grupi^{92, 93}.

Zaključak

Niz rezultata potvrđuje ulogu oksidativnog stresa u etiopatogenezi AMD i to bilo kao inicijalnog ili izolovanog uzročnog faktora, ili kao dodatnog činioca u sklopu drugih faktora rizika. Bolje poznavanje ove oblasti proširuje mogućnosti prevencije ove, ali i drugih bolesti starijeg životnog doba.

LITERATURA

1. Weale RA. Senescent vision: is it all the fault of the lens? Eye 1987; 1(Pt 2): 217–21.
2. McGrath D, Morrison JD. The effects of aging on the optical quality of human eye. J Exp Physiol 1983; 343: 81–9.
3. Morrison JD, McGrath C. Assessment of the optical contributions to the age-related deterioration in vision. Q J Exp Physiol 1985; 70(2): 249–69.
4. Goldberg J, Flowerdew G, Smith E, Brody JA, Tso MO. Factors associated with age-related macular degeneration. An analysis of data from the first National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Epidemiol 1988; 128(4): 700–10.
5. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Arch Ophthalmol 2004; 122(4): 564–72.
6. Žorić L, Jovanović P. Oxidation stress in the ocular diseases pathogenesis. Niš: Sven; 2006. (Serbian)
7. Lai YL, Masuda K, Mangum MD, Lug R, Macrae DW, Fletcher G, et al. Subretinal displacement of photoreceptor nuclei in human retina. Exp Eye Res 1982; 34(2): 219–28.
8. Marshall J, Grindle J, Ansell PL, Borwein B. Convolution in human rods: an ageing process. Br J Ophthalmol 1979; 63(3): 181–7.
9. Tucker GS. Refractile bodies in the inner segments of cones in the aging human retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 1986; 27(5): 708–15.
10. Repka MX, Quigley HA. The effect of age on normal human optic nerve fiber number and diameter. Ophthalmology 1989; 96(1): 26–32.
11. Vrabec F. Age changes of the human optic nerve head. A neurohistologic study. Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 1977; 202(3): 231–6.
12. Henderson G, Tomlinson BE, Gibson PH. Cell counts in human cerebral cortex in normal adults throughout life using an image analysing computer. J Neurol Sci 1980; 46(1): 113–36.
13. Young RW. Pathophysiology of age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 1987; 31(5): 291–306.
14. Feeney-Burns L, Burns RP, Gao CL. Age-related macular changes in humans over 90 years old. Am J Ophthalmol 1990; 109(3): 265–78.
15. Schraermeyer U, Heimann K. Current understanding on the role of retinal pigment epithelium and its pigmentation. Pigment Cell Res 1999; 12(4): 219–36.
16. Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, Fitch KA. Retinal pigment epithelial lipofuscin and melanin and choroidal melanin in human eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 1986; 27(2): 145–52.
17. Burns RP, Feeney-Burns L. Clinico-morphologic correlations of drusen of Bruch's membrane. Trans Am Ophthalmol Soc 1980; 78: 206–25.
18. Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, Fitch KA. Relationship of senile macular degeneration to ocular pigmentation. Am J Ophthalmol 1985; 99(2): 185–7.
19. Cai J, Nelson KC, Wu M, Sternberg P Jr, Jones DP. Oxidative damage and protection of the RPE. Prog Retin Eye Res 2000; 19(2): 205–21.
20. Sunness JS. The natural history of geographic atrophy, the advanced atrophic form of age-related macular degeneration. Mol Vis 1999; 5: 25.
21. Holz FG, Bellman C, Standt S, Schütt F, Völcker HE. Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001; 42(5): 1051–6.
22. Löeffler KU, Lee WR. Basal linear deposit in the human macula. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1986; 224(6): 493–501.
23. Seddon JM, Chen CA. The epidemiology of age-related macular degeneration. Int Ophthalmol Clin 2004; 44(4): 17–39.
24. Mitchell P, Foran S. Age-Related Eye Disease Study severity scale and simplified severity scale for age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 2005; 123(11): 1598–9.
25. Davis MD, Gangnon RE, Lee LY, Hubbard LD, Klein BE, Klein R, et al. The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. Arch Ophthalmol 2005; 123(11): 1484–98.
26. Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. The Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol 1990; 108(10): 1442–7.
27. Kosanović-Jaković N, Mitrović M, Jovanović S, Ivanković Lj. Age-related disciform macular degeneration-indications for laser

- photocoagulation treatment. Medicinska istraživanja 1996; 29: 22–6. (Serbian)
28. Milenković S, Kosanović-Jaković N, editors Macula. Napredak, Aranđelovac: 2001. (Serbian)
 29. Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 2004; 122(4): 598–614.
 30. Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. Ophthalmology 1985; 92(5): 615–27.
 31. Penfold PL, Provis JM, Billson FA. Age-related macular degeneration: ultrastructural studies of the relationship of leucocytes to angiogenesis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1987; 225(1): 70–6.
 32. Ryan SJ. The development of an experimental model of subretinal neovascularization in disciform macular degeneration. Trans Am Ophthalmol Soc 1979; 77: 707–45.
 33. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, Klein R, Muñoz B, Friedman DS, et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. Arch Ophthalmol 2004; 122(4): 477–85.
 34. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Mares-Perlman JA, Cruickshanks KJ, Palta M. Age-related maculopathy in a multiracial United States population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. Ophthalmology 1999; 106(6): 1056–65.
 35. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science 2005; 308(5720): 385–9.
 36. Haines JL, Schmetz-Boutaud N, Schmidt S, Scott WK, Agarwal A, Postel EA, et al. Functional candidate genes in age-related macular degeneration: significant association with VEGF, VLDLR, and LRP6. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006; 47(1): 329–35.
 37. Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL 3rd, Fine SL. Senile macular degeneration: a case-control study. Am J Epidemiol 1983; 118(2): 213–27.
 38. Blumenkranz MS, Russell SR, Robey MG, Kott-Blumenkranz R, Penneys N. Risk factors in age-related maculopathy complicated by choroidal neovascularization. Ophthalmology 1986; 93(5): 552–8.
 39. West SK, Rosenthal FS, Bressler NM, Bressler SB, Muñoz B, Fine SL, et al. Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1989; 107(6): 875–9.
 40. Taylor HR, West S, Muñoz B, Rosenthal FS, Bressler SB, Bressler NM. The long-term effects of visible light on the eye. Arch Ophthalmol 1992; 110(1): 99–104.
 41. Young RW. Solar radiation and age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 1988; 32(4): 252–69.
 42. Vidaurre JS, Pe'er J, Halfon ST, Halperin G, Zauberman H. Association between drusen and some of the risk factors for coronary artery disease. Ophthalmologica 1984; 188(4): 243–7.
 43. Landolfo V, Albini L, DeSimone S. Senile macular degeneration and alteration of the metabolism of the lipids. Ophthalmologica 1978; 177(5): 248–53.
 44. Sperduto RD, Hiller R, Seigel D. Lens opacities and senile maculopathy. Arch Ophthalmol 1981; 99(6): 1004–8.
 45. Liu IY, White L, LaCroix AZ. The association of age-related macular degeneration and lens opacities in the aged. Am J Public Health 1989; 79(6): 765–9.
 46. Zigler JS Jr, Bodenham RS, Gery I, Kinoshita JH. Effects of lipid peroxidation products on the rat lens in organ culture: a possible mechanism of cataract initiation in retinal degenerative disease. Arch Biochem Biophys 1983; 225(1): 149–56.
 47. Goasey JD, Tuan WM, Garzia CA. A lipid peroxidative mechanism for posterior subcapsular cataract formation in the rabbit: a possible model for cataract formation in tapetoretinal diseases. Invest Ophthalmol Vis Sci 1984; 25(5): 608–12.
 48. Babizbayer MA, Deyer AI. Lens opacity induced by lipid peroxidation products as a model of cataract associated with retinal disease. Biochim Biophys Acta 1989; 1004(1): 124–33.
 49. Choroidal neovascularization in the Choroidal Neovascularization Prevention Trial. The Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group. Ophthalmology 1998; 105(8): 1364–72.
 50. Erie JC, Good JA, Butz JA, Hodge DO, Pulido JS. Urinary cadmium and age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2007; 144(3): 414–418.
 51. Seddon JM, Gensler G, Milton RC, Klein ML, Rifai N. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. JAMA 2004; 291(6): 704–10.
 52. Killingsworth MC, Sarks JP, Sarks SH. Macrophages related to Bruch's membrane in age-related macular degeneration. Eye 1990; 4(Pt 4): 613–21.
 53. Brantley MA Jr, Edelstein SL, King JM, Apte RS, Kymes SM, Shiels A. Clinical phenotypes associated with the complement factor H Y402H variant in age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2007; 144(3): 404–8.
 54. Uka J, Tamura H, Kobayashi T, Yamane K, Kawakami H, Minamoto A, et al. No association of complement factor H gene polymorphism and age-related macular degeneration in the Japanese population. Retina 2006; 26(9): 985–7.
 55. Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 2000; 45(2): 115–34.
 56. De La Paz M, Anderson RE. Region and age-dependent variation in susceptibility of the human retina to lipid peroxidation. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992; 33(13): 3497–9.
 57. Nicolas MG, Fujiki K, Murayama K, Suzuki MT, Shindo N, Hotta Y, et al. Studies on the mechanism of early onset macular degeneration in cynomolgus monkeys. II. Suppression of metallothionein synthesis in the retina in oxidative stress. Exp Eye Res 1996; 62(4): 399–408.
 58. Evereklioglu C, Er H, Doganay S, Cekmen M, Turkoz Y, Otu B, et al. Nitric oxide and lipid peroxidation are increased and associated with decreased antioxidant enzyme activities in patients with age-related macular degeneration. Doc Ophthalmol 2003; 106(2): 129–36.
 59. Žorić L. Parameters of oxidative stress in the lens, aqueous humor and blood in patients with diabetes and senile cataracts. Srpsk Arh Celok Lek 2003; 131(3–4): 137–42. (Serbian)
 60. Čolak E, Majkić-Singh N, Stanković S, Srećković-Dimitrijević V, Đorđević PB, Lalilić K, et al. Parameters of antioxidative defense in type 2 diabetic patients with cardiovascular complications. Ann Med 2005; 37(8): 613–20.
 61. Nowak M, Swietochowska E, Wielkoszyński T, Marek B, Karpe J, Górska J, et al. Changes in blood antioxidants and several lipid peroxidation products in women with age-related macular degeneration. Eur J Ophthalmol 2003; 13(3): 281–6.
 62. Ohno-Matsui K. Molecular mechanism for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 2003; 107(11): 657–73. (Japanese)
 63. Kim I, Ryan AM, Rohan R, Amano S, Aguilar S, Miller JW, et al. Constitutive expression of VEGF, VEGFR-1, and VEGFR-2 in normal eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999; 40(9): 2115–21.
 64. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkhoff S, de Jong PT. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. Br J Ophthalmol 1997; 81(2): 154–62.
 65. Wells JA, Murthy R, Chibber R, Nunn A, Molinatti PA, Kohner EM, et al. Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in the vitreous of patients with subretinal neovascularisation. Br J Ophthalmol 1996; 80(4): 363–6.
 66. Lip PL, Blann AD, Hope-Ross M, Gibson JM, Lip GY. Age-related macular degeneration is associated with increased vas-

- cular endothelial growth factor, hemorheology and endothelial dysfunction. *Ophthalmology* 2001; 108(4): 705–10.
67. Winkler BS, Boulton ME, Gottsch JD, Sternberg P. Oxidative damage and age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999; 5: 32.
68. Moore DJ, Clover GM. The effect of age on the macromolecular permeability of human Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(12): 2970–5.
69. Crabb JW, Miyagi M, Gu X, Shadrach K, West KA, Sakaguchi H, et al. Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(23): 14682–7.
70. Ayala-Somayajula SP, Kompella UB. Induction of vascular endothelial growth factor by 4-hydroxynonenal and its prevention by glutathione precursors in retinal pigment epithelial cells. *Eur J Pharmacol* 2002; 449(3): 213–20.
71. King A, Gottlieb E, Brooks DG, Murphy MP, Dunae JL. Mitochondria-derived reactive oxygen species mediate blue light-induced death of retinal pigment epithelial cells. *Photochem Photobiol* 2004; 79(5): 470–5.
72. Muradian K, Schachtschabel DO. The role of apoptosis in aging and age-related disease: update. *Z Gerontol Geriatr* 2001; 34(6): 441–6.
73. Haddad WM, Coscas G, Soubrane G. Age-related macular degeneration and apoptosis. *J Fr Ophtalmol* 2003; 26(3): 307–11. (French)
74. Yu J, Wu L, Lin X. Preliminary study of mitochondrial DNA deletions in age-related macular degeneration. *Yan Ke Xue Bao* 1997; 13(2): 52–5. (Chinese)
75. Liang FQ, Godley BF. Oxidative stress-induced mitochondrial DNA damage in human retinal pigment epithelial cells: a possible mechanism for RPE aging and age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2003; 76(4): 397–403.
76. Weigel AL, Handa JT, Hjelmeland LM. Microarray analysis of H₂O₂-, HNE-, or tBH-treated ARPE-19 cells. *Free Radic Biol Med* 2002; 33(10): 1419–32.
77. Boulton M, Marshall J. Effects of increasing numbers of phagocytic inclusions on human retinal pigment epithelial cells in culture: a model for aging. *Br J Ophthalmol* 1986; 70(11): 808–15.
78. Katz ML, Eldred GE. Retinal light damage reduces autofluorescent pigment deposition in the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30(1): 37–43.
79. Junghans A, Sies H, Stahl W. Macular pigments lutein and zeaxanthin as blue light filters studied in liposomes. *Arch Biochem Biophys* 2001; 391(2): 160–4.
80. Sommerburg OG, Siems WG, Hurst JS, Lewis JW, Klier DS, van Kuijk FJ. Lutein and zeaxanthin are associated with photoreceptors in the human retina. *Curr Eye Res* 1999; 19(6): 491–5.
81. Packer L. Antioxidant action of carotenoids in vitro and in vivo and protection against oxidation of human low-density lipoproteins. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 691: 48–60.
82. Böhm F, Tinkler JH, Truscott TG. Carotenoids protect against cell membrane damage by the nitrogen dioxide radical. *Nat Med* 1995; 1(2): 98–9.
83. Elsner AE, Burns SA, Weiter JJ. Cone photopigment in older subjects: decreased optical density in early age-related macular degeneration. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 2002; 19(1): 215–22.
84. Liang FQ, Green L, Wang C, Alksadi R, Godley BF. Melatonin protects human retinal pigment epithelial (RPE) cells against oxidative stress. *Exp Eye Res* 2004; 78(6): 1069–75.
85. Hardeland R, Coto-Montes A, Poeggeler B. Circadian rhythms, oxidative stress, and antioxidative defense mechanisms. *Chronobiol Int* 2003; 20(6): 921–62.
86. Li D, Sun F, Wang K. Caloric restriction retards age-related changes in rat retina. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 309(2): 457–63.
87. Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(12): 1728–37.
88. Fatty diets mean faster AMD progression. *Health News* 2004; 10(2): 13.
89. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC, et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. *Eye Disease Case-Control Study Group. JAMA* 1994; 272(18): 1413–20.
90. Roodenburg AJ, Leenen R, van het Hof KH, Weststrate JA, Tijburg LB. Amount of fat in the diet affects bioavailability of lutein esters but not of alpha-carotene, beta-carotene, and vitamin E in humans. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(5): 1187–93.
91. Simonelli F, Zarrilli F, Mazzeo S, Verde V, Romano N, Savoia M, et al. Serum oxidative and antioxidant parameters in a group of Italian patients with age-related maculopathy. *Clin Chim Acta* 2002; 320(1–2): 111–5.
92. *Age-Related Eye Disease Study Research Group*. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(10): 1417–36.
93. *Age-Related Eye Disease Study Research Group*. The effect of five-year zinc supplementation on serum zinc, serum cholesterol and hematocrit in persons randomly assigned to treatment group in the age-related eye disease study: AREDS Report No. 7. *J Nutr* 2002; 132(4): 697–702.

Rad je primljen 26. XI 2007.



Principi reanimacije u zbrinjavanju povreda grudnog koša

Principles of reanimation in managing thoracic injuries

Tatjana Vulović*, Gordana Đorđević†

Klinički centar Kragujevac, *Centar za anesteziju, Kragujevac;
†Medicinski fakultet, Kragujevac

Ključne reči:

toraks; povrede; dijagnoza; lečenje; reanimacija.

Key words:

thorax; wounds and injuries; diagnosis; therapeutics; resuscitation.

Uvod

Značaj povreda grudnog koša određuje, pre svega, prisustvo vitalnih organa i struktura smeštenih u grudnoj duplji, njihova učestalost, težina, vitalna ugroženost, smrtnost i mogućnost da se pomogne većini povredenih, ako se na vreme povrede prepoznaju i preduzmu reanimacijske mere i pruži odgovarajuća prva pomoć, a zatim i hirurško lečenje¹. Kada govorimo o povredama grudnog koša, mislimo u prvom redu na penetrantne i tupe povrede.

Cilj ovog rada bio je da se prikažu osnovni patofiziološki procesi u traumi grudnog koša, osnovni principi reanimacije kod takvih povreda na mestu povredivanja i u jedinica intenzivne nege i ukaže na značaj reanimacijskih mera u zbrinjavanju povredenih. Njihovom primenom stvaraju se uslovi za očuvanje vitalnih funkcija povredenih i ukoliko je potrebno sprovođenje hirurškog lečenja.

Patofiziologija traume grudnog koša

Suštinski, patofiziološki proces u traumi grudnog koša je smanjena tkivna perfuzija sa posledičnom hipoksijom i metaboličkom acidozom^{2,3}. Hipoventilacija, hipovolemija i kardijalna disfunkcija osnovne su grupe poremećaja koji dovode do insuficijentne tkivne oksigenacije. Zbog toga, kod povreda grudnog koša razlikujemo tri kliničko-patofiziološka sindroma: akutnu respiratornu insuficijenciju (opstrukcija disajnih puteva, poremećaj ventilacije i poremećaj respiracije ili razmene gasova), hipovolemiju i kardijalnu disfunkciju (tamponada srca i povrede intrakardijalnih struktura).

Povrede grudnog koša koje su ostale nezapažene ili nisu prepoznate na vreme, usled nekompletne ili neprecizne procene, dovode do insuficijentne oksigenacije tkiva. One remete ventilaciju ili razmenu gasova i tkivnu perfuziju, izazivajući tkivnu hipoksiju, hiperkapniju i metaboličku acidozu.

Tkvna hipoksija je posledica neadekvatne isporuke kiseonika tkivnim ćelijama putem krvi, bilo smanjenom perfuzijom ili smanjenom oksigenacijom eritrocita. Hiperkapnija je posledica smanjene ventilacije. Acidozna je najčešće posledica anaerobnog metabolizma od strane neadekvatno oksigenisanih ćelija.

Zbrinjavanje povreda grudnog koša

Povrede toraksa odgovorne su za oko 20–25% smrti zbog traume i učestvuju u 25–50% slučajeva ostalih smrtnih ishoda^{4,5}. Približno 16 000 smrti godišnje u Sjedinjenim američkim državama posledica je traume toraksa. Povećana učestalost penetrantnih povreda grudnog koša i poboljšana prehospitalna i perioperativna nega dovele su do povećanog broja ozbiljno povredenih i vitalno ugroženih bolesnika koji se mogu potencijalno spasiti prijemom u trauma centre⁶.

Pristup zbrinjavanju povreda grudnog koša podrazumeva prioritete koji se odnose na obezbeđenje prohodnosti disajnih puteva, adekvatnu ventilaciju i kontrolu hemodinamike i spada u delokrug razmišljanja i rada svih anestezijologa^{1,6}. Zbrinjavanje povredenih je dinamičan proces koji podrazumeva utvrđivanje i procenu težine povrede i preduzimanje, u prvom redu, odgovarajućih reanimacijskih mera da bi se stvorili uslovi za primenu i ostalih vidova lečenja. Deli se u tri faze: inicijalni pregled, reanimacija i definitivno zbrinjavanje^{7–9}. Ove tri faze zbrinjavanja se međusobno prožimaju i zajedno predstavljaju kontinuiran proces. Vrši se istovremeno stalna dijagnostika i procena efikasnosti preduzetih mera reanimacije i hirurškog lečenja.

Reanimaciji se pristupa odmah, još u toku inicijalnog pregleda, čim se utvrde životno ugrožavajuća stanja. Inicijalni pregled i reanimacija, zajedno sa određenim neophodnim merama hirurškog lečenja, čine primarno zbrinjavanje povredenih. Kada se nakon primarnog zbrinjavanja reše stanja

koja vitalno ugrožavaju povređene, pristupa se naknadnom pregledu i definitivnom zbrinjavanju. Naknadnim pregledom, u prvom redu, vrši se procena efekta preduzetih reanimacionih mera i primarnog lečenja u celini. Ukoliko se stanje povređenog pogoršava, moraju se preduzeti sve mere kao i prilikom primarnog zbrinjavanja. Naknadni pregled treba preduzeti što ranije, čim stanje povređenog to dozvoli.

Prvi kontakt s povređenim ima lice koje pruža prvu pomoć. Na njemu je velika odgovornost da kompletним inicijalnim pregledom i pravilnom procenom stanja povređenog omogući odgovarajuće zbrinjavanje povrede u sklopu prve pomoći i dalji postupak s povređenim. Zbrinjavanje povreda grudnog koša u sklopu prve pomoći podrazumeva utvrđivanje i procenu težine povrede i preduzimanje odgovarajućih reanimacijskih i drugih terapijskih mera.

Klinička slika

Osnovni simptomi i znaci traume toraksa su površno disanje, dispneja, tahipneja i bol^{10,11}. Bol može biti izazvan ili pojačan pokretom. Stanja poput pneumotoraksa, povreda velikih krvnih sudova ili povreda jednjaka inicijalno ne moraju davati nikakve simptome. Povređeni s hemotoraksom može imati simptome gubitka krvi kao što su osećaj slabosti i oznojenost. Simptomi u vezi sa povredama grudnog koša slični su simptomima kod povreda drugih delova tela: kada su prisutni, uvek je u pitanju patološko stanje. S druge strane, odustvo simptoma ne garantuje izostanak povrede.

Mogu se uočiti modrice, laceracije, distendirane vratne vene, supkutani emfizem, otvorene rane, izostanak simetrične pokretljivosti grudnog koša ili paradoknski pokreti. Cijanaza je često kasni znak hipoksije. Važnije je da se utvrdi povećana frekvencija disanja koja bi mogla biti odraz prisutne ili skorašnje hipoksije i respiratornih problema.

Dijagnostika

Dominantno mesto u dijagnostici i proceni povreda grudnog koša pripada inicijalnom fizikalnom pregledu koji obuhvata opservaciju, palpaciju i auskultaciju. Radiografiju grudnog koša treba uraditi kad god to uslovi dozvoljavaju, odnosno kada je stanje povređenog stabilno^{12–16}.

Za manje od 30 sec mora se izvesti temeljni vizuelni pregled grudnog koša. S obzirom da su organi za ventilaciju i cirkulaciju smešteni u grudnom košu, velika trauma toraksa može dovesti do stanja životne ugroženosti. Lice koje pruža prvu pomoć treba brzo da utvrdi eventualno prisustvo šoka, a fizikalnim pregledom i druge poremećaje i da adekvatno reaguje.

Vrat i grudni koš treba palpirati i uočiti bolnu osetljivost, krepitacije kostiju, supkutani emfizem ili nestabilni segment grudnog koša. Pluća treba auskulrirati i utvrditi prisustvo ili odsustvo disajnog zvuka, količinu-volumen koji se udiše, kao i da li postoji simetričnost disajnog zvuka. Smanjeni ili odsutni disajni zvuci, s jedne strane, mogu ukazivati na prisustvo krvi ili vazduha u pleuralnom prostoru.

Prvi radiografski pregled, načelno, sprovodi se nakon inicijalnog pregleda i reanimacije. On ne sme da ima pred-

nost nad fizikalnim pregledom kojim treba brzo otkriti poremećaje koji ugrožavaju povređenog. Na preglednom snimku grudnog koša u posteroanteriornoj (PA) poziciji moguće je otkriti hemotoraks, pneumotoraks, tenzioni pneumotoraks, pneumomedijastinum (sumnja na povredu jednjaka i traheobronhijalnog stabla), proširenu medijastinumu senku (krvarenje iz velikih krvnih sudova), položaj endotrahejne tube i centralnih venskih linija. Ponovo se naglašava da se dijagnoza tenzionog pneumotoraksa i nestabilnog grudnog koša mora utvrditi tokom inicijalnog fizikalnog pregleda.

Principi reanimacije

Inicijalni pregled podrazumeva proveru prohodnosti disajnih puteva, utvrđivanje da li povređeni diše, kakvo mu je stanje cirkulacije, stanje svesti i otkrivanje povređenog radi detaljnog fizikalnog pregleda^{2,7,8}. Reanimaciji se pristupa odmah, još pri inicijalnom pregledu, čim se na osnovu procene utvrde stanja opasna po život. Sve ove faze prve pomoći međusobno se prožimaju i predstavljaju kontinuirani i dinamičan proces. Sve vreme, kontroliše se stanje povređenih i vrši procena efekta preduzetih mera prve pomoći, uz mogućnost njihovog ponavljanja ako postoji takva potreba, a povređeni se za to vreme evakuuiše u ustanovu radi definitivnog zbrinjavanja povrede^{10,17–26}.

U sklopu inicijalnog pregleda vrši se i procena stanja svesti. Povređeni je svestan ukoliko odgovara na postavljena pitanja. Promena stanja svesti podrazumeva dezorientisanost, usporenost, somnolentnost, sopor i komu, sa nemogućnošću bilo kakve komunikacije i odsustvom reagovanja na bolne draži. Poremećaj svesti znak je slabe perfuzije mozga, njegove povrede ili intoksikacije.

Prioritetne mere odnose se na prolaznost disajnih puteva, održavanje ventilacije, primenu kiseonika, nadoknadu volumena, borbu protiv bola, pravilan položaj povređenog i brzu evakuaciju^{10,18–20,22}. U načelu, adekvatna verbalna komunikacija s povređenim ukazuje da su disajni putevi slobodni, da se ventilacija pluća odvija normalno i da je perfuzija mozga uredna, što govori o dobrom cirkulatornom statusu.

Na osnovu procene stanja povređenog određuje se i pravilan redosled postupaka prve pomoći. Najpre, obezbeđuje se prolaznost disajnih puteva, efikasna ventilacija (disanje preko maske balonom ili intubacija), pa onda cirkulacija (nadoknada volumena preko venske linije). Ako ima više povređenih, veoma je značajna pravilna trijaža. Treba najpre zbrinjavati povređene koji su vitalno ugroženi, a kasnije i one koji to nisu. Brza procena, započinjanje oživljavanja i transport ključni su postupci u preživljavanju povređenih sa traumom toraksa.

Prohodnost disajnih puteva

Prohodnost disajnih puteva uspostavlja se inicijalno odstranjivanjem estraktora sadržaja iz usne duplje i orofarinksma i podizanjem brade ili guranjem donje vilice prema napred. Kod povreda grudnog koša indikovana je intubacija kod razvoja respiratorne i kardiocirkulatorne insuficijencije. Način uspostavljanja disajnog puta zavisi od stepena respiratorne

insuficijencije i težine pratećih povreda. Traheostomija je indikovana jedino u slučajevima kada se nije mogla izvršiti endotrahejna intubacija²⁷.

Povređenog sa apnejom ili znacima teške hipoksije pre intubacije treba ventilirati vazduhom ili kiseonikom preko maske koja dobro naleže na lice. Nakon toga, vrši se endotrahejna intubacija. Ukoliko se intubacija ne izvrši za 30 sec povređeni se ventiliše i oksigeniše preko maske, a zatim se ponavlja pokušaj intubacije. Nakon nekoliko neuspešnih pokušaja treba izvršiti traheotomiju. Kod dece mlađe od 12 godina traheostomija je kontraindikovana, a uspostavljanje vazdušnog puta obezbeđuje se iglom većeg lumena na istom mestu. U slučajevima kad priroda povrede ne dozvoljava endotrahejnu intubaciju (teške maksilofacialne i vratne povrede) odmah se vrši krikotireotomija.

Ukoliko se kod teških maksilofacialnih i vratnih povreda ne može izvršiti intubacija, odmah se pristupa traheotomiji. Masivne hemoptizije kod penetrantnih povreda levog pluća rešavaju se intubiranjem desnog glavnog bronha, čime se sprečava ugušenje povređenog. U toku intubacije veoma je važno razmišljati o eventualnoj povredi vratne kičme i vrat pažljivo držati u neutralnom položaju, da bi se izbegla nadna povreda kičmene moždine.

Ventilacija

Oslobađanje i uspostavljanje prohodnosti disajnog puta samo po sebi nije dovoljno za normalnu ventilaciju, ukoliko postoje stanja koja je kompromituju. Stanja koja najčešće dovode do poremećaja ventilacije su otvoreni pneumotoraks, tenzijski pneumotoraks i nestabilni grudni koš²⁸⁻³². Detaljnim i brzim pregledom utvrđujemo stanje povređenog i problem koji je doveo do respiratorne insuficijencije. Broj respiracija veći od 20 u minutu treba da skrene pažnju na poremećaj ventilacije. Otvoreni pneumotoraks lako se zapaža prisustvom rane na zidu grudnog koša kroz koju „šišti“ vazduh. Pažljivim pregledom lako se zapažaju paradoksnii pokreti zida grudnog koša. Pojava dispneje, cijanoze i nabreklih vena na vratu, uz odsustvo disajnog šuma na jednoj strani pri auskultaciji, uz eventualno prisustvo potkožnog emfizema, ukazuje na tenzijski pneumotoraks. Dijagnoza se postavlja isključivo kliničkim pregledom. Radiografija grudnog koša nije neophodna da bi se izvršila toraksna drenaža, a i gubilo bi se dosta u vremenu. Tenzijski pneumotoraks inicijalno se može rešiti i punkcijom pomoću igle kroz II medurebarni prostor u medioklavikulnoj liniji. U toku reanimacije tih bolesnika treba primeniti visoke koncentracije kiseonika.

Cirkulacija

Pregledom se utvrđuje kakvo je stanje cirkulacije, odnosno tkivne perfuzije. Parametri na osnovu kojih se procenjuje stepen gubitka krvi su: stanje svesti (ako ne postoji povreda glave), boja kože, brzina i kvalitet pulsa, vrednost arterijskog pritiska i pulsog pritiska, broj respiracija i satna diureza^{2,9}. Povređeni je bez svesti ukoliko je izgubio više od 50% krvi. Boja kože je bleda kada je gubitak krvi veći od

30%. Kvalitet i brzina pulsa veoma su značajni parametri gubitka krvi. Potrebno je uvek meriti centralni puls (palpacija karotidne ili femoralne arterije). Kod gubitka krvi do 15% puls je uvek ispod 100/min, a dalji gubitak značajno ga ubrzava. Broj respiracija se značajno povećava (20–30/min) kada je gubitak krvi 15–30%. Arterijski pritisak je normalan sve dok gubitak cirkulatornog volumena nije veći od 30%. Istovremeno, zbog smanjene perfuzije bubrega diureza se smanjuje, što se odražava na satnu diurezu.

Nadoknada tečnosti

Radi nadoknade tečnosti treba što pre uspostaviti odgovarajuće periferne venske linije. Zbog brzine, treba pokušati sa dve periferne vene kanilama širokog lumena. U hospitalnim uslovima koriste se i centralne vene. Kod plasiranja centralne venske linije uvek treba izabrati venu na strani povređenog hemitoraksa, zbog mogućeg pneumotoraksa ili hemotoraksa. Centralne vene imaju prednost nad perifernim, jer je nadoknada tečnosti brža, naročito kad postoji potreba za masivnim transfuzijama, a takođe omogućeno je efikasno merenje centralnog venskog pritiska i praćenje venskog pulsa³³⁻³⁶.

Odmah otpočeti s davanjem izotoničnih kristaloidnih rastvora (fiziološki rastvor ili Ringer lactat). Odraslima treba dati 2 000 ml, a deci 20 ml/kg telesne mase. Ako je gubitak krvi veći od 2 000 ml, pored kristaloida treba dati i krv iste ili "O" krvne grupe. Hipovolemijski šok ne sme se lečiti vazopresornim lekovima. Takođe, ne treba davati ni bikarbonatne, sem ako je pH < 7,20.

Za procenu efikasnosti inicijalne nadoknade tečnosti koriste se isti parametri, kao i za procenu težine hipovolemije. Ako nakon davanja 2 000 ml tečnosti u bolusu dođe do brzog oporavka povređenog, bez naknadnog pogoršanja hemodinamskog statusa, to ukazuje da je povređeni izgubio manje od 20% celokupnog cirkulatornog volumena. Ovoj grupi povređenih ne treba davati krv.

Ukoliko nakon infuzije dode do privremenog poboljšanja, sa naknadnim pogoršanjem hemodinamskog statusa kada se infuzija smanji, to znači da je gubitak krvi iznosi 20–30% cirkulatornog volumena. U tim slučajevima treba nastaviti s davanjem tečnosti. To je znak da povreda još uvek krvari i da je rešenje problema hirurško zaustavljanje krvarenja.

Minimalno ili nikakvo poboljšanje nakon inicijalnog davanja tečnosti može se objasniti sledećim stanjima: tamponada srca, masivni hemotoraks, krvarenje u traheobronhijalnom stablu, kompresivni pneumotoraks, teška kontuzija srca i vazdušna embolija.

Minimalno ili nikakvo poboljšanje nakon inicijalnog bolusa i dodatnog davanja tečnosti i krvi može se objasniti sledećim stanjima: tamponada srca (distendirane vene na vratu i tiki srčani tonovi), masivni hemotoraks (dobija se velika količina krvi na toraksni dren), krvarenje u traheobronhijalnom stablu (dobija se krv preko endotrahejne tube), kompresivni pneumotoraks (respiratorna insuficijencija, distendirane vene na vratu, tiki ili nečujni disajni šumovi i per-kutorna hipersonornost nad hemotoraksom gde je povreda,

prisustvo potkožnog emfizema, pomeranje traheje prema ne-povređenoj strani pri njenoj palpaciji u jugularnoj jami, kontuzija miokarda (prisustvo aritmije pri auskultaciji srca ili palpiranju pulsa) i vazdušna embolija (prisustvo fokalnih neuroloških ispada u odsustvu povrede glave, vazdušnih mehurića u krvnim sudovima retine i pene u arterijskoj krvi uzetoj za gasne analize). Kada se kod ovih stanja radi elektrokardiografija može se zapaziti elektromehanička disocijacijacija (električna aktivnost srca jeste prisutna, ali su arterijska tenzija i puls nemerljivi) koja je karakteristična za tamponadu srca, tenzioni pneumotoraks i teška hipovolemijska. U ovim slučajevima treba nastaviti s reanimacijskim merama, ali je lečenje usmereno ka uklanjanju uzroka koji su doveli do ovih stanja (perikardiocenteza kod tamponade srca, toraksna drenaža kod hemotoraksa i tenzijskog pneumotoraksa i давanje tečnosti kod teške hipovolemijske). Ukoliko krvarenje nije zaustavljeni radi se torakotomija, a nadoknadu volumena treba sprovesti obazrivo, uz održavanje sistolnog pritiska ne višeg od 80–90 mmHg. Povređeni treba da je budan i da ima diurezu.

Stanje svesti

Na kraju inicijalnog zbrinjavanja povređenog treba podvrći kratkom neurološkom pregledu koji ima za cilj utvrđivanje stanja svesti (povređeni je svestan, reaguje na pozive, reaguje na bolne draži ili je bez svesti). Poremećaj stanja svesti označava: smanjenu oksigenaciju mozga, smanjenu perfuziju mozga i intrakranijumsku povredu ili intoksikaciju.

Ostale mere

Kod povreda grudnog koša nazogastrična sukcija se primenjuje kod povređenih koji se uvode u opštu anesteziju ili su na respiratoru. Urinarni kateter obavezno se primenjuje kod povređenih u šoku ili onih koji su hemodinamski nestabilni. Diurezu treba održavati iznad 50 ml/h kod odraslih, odnosno 1 ml/kg/h kod dece starije od godinu dana. Laboratorijske analize izvode se odmah pošto se obavi inicijalni pregled i otpočne s reanimacijom. Čim se uspostave venske linije uzima se 60 ml krvi radi određivanja krvne grupe i unakrsne probe, hematokrita i vrednosti hemoglobina. Kad god je moguće, određuje se vrednost natrijuma, kalijuma, hlorida, glukoze, kalcijuma i kreatinina u serumu. Takođe, treba izvršiti i gasne analize arterijske krvi.

Zaključak

Bez obzira na težinu povreda grudnog koša većini povređenih može se pomoći ako se povrede prepoznaju na vreme i ako se, pre svega, na vreme preduzmu reanimacijske mere i pruži odgovarajuća prva pomoć. Primenom reanimacijskih mera stvaraju se uslovi za očuvanje vitalnih funkcija povređenih i primenu ostalih vidova lečenja. Tako shvaćen koncept zbrinjavanja povreda grudnog koša predstavlja kontinuiran i dinamičan proces u toku koga se stalno prepliću inicijalni pregled, procena stanja povređenog, primena reanimacijskih mera i hirurško lečenje, uz stalnu procenu efekta reanimacije i preduzetog lečenja.

LITERATURA

- Boyd AD, Glassman LR. Trauma to the lung. *Chest Surg Clin N Am* 1997; 7(2): 263–84.
- Trunkey DD. Torso Trauma. *Curr Probel Surg* 1987; 24: 1(4): 209–65.
- Lu KJ, Chien LC, Wo CC, Demetriades D, Shoemaker WC. Hemodynamic patterns of blunt and penetrating injuries. *J Am Coll Surg* 2006; 203(6): 899–907.
- LoCicero J 3rd, Mattox KL. Epidemiology of chest trauma. *Surg Clin North Am* 1989; 69(1): 15–9.
- Deneuville M. Morbidity of percutaneous tube thoracostomy in trauma patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22(5): 673–8.
- Demetriades D, Kimbrell B, Salim A, Velmasos G, Rhee P, Preston C, et al. Trauma deaths in a mature urban trauma system: is "trimodal" distribution a valid concept? *J Am Coll Surg* 2005; 201(3): 343–8.
- Mattox KZ, Feliciano DV, Bureli J. Cervicothoracic Trauma. In: Blaisdell FW, Trunkey DD, editors. New York: Thieme Inc; 1986. p. 262–81.
- Bowen TE, Bellamy RF. Emergency War Surgery: Second United States. Revision of the Emergency War Surgery Nato Handbook. Washington: Goverbement Printing Office; 1988.
- Richardson JD, Marrouidis C. Management of thoracic injuries. In: Richardson JD, Polk HC, Flint ZM, editors. Trauma: Clinical care and pathophysiology. Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc; 1987. p. 291–352.
- Devitt JH, McLean RF, Kob JP. Anaesthetic management of acute blunt thoracic trauma. *Can J Anaesth* 1991; 38(4 Pt 1): 506–10.
- Pamerneckas A, Pijadin A, Pilipavicius G, Tamulaitis G, Toliusis V, Macas A, et al. The assessment of clinical evaluation and treatment results of high-energy blunt polytrauma patients. *Medicina (Kaunas)* 2007; 43(2): 137–44. (Lithuanian)
- Hiatt JR, Yeatman LA Jr, Child JS. The value of echocardiography in blunt chest trauma. *J Trauma* 1988; 28(7): 914–22.
- Wishbach GG, Sise MJ, Sack DI, Swanson SM, Sundquist SM, Paci GM, et al. What is the role of chest X-ray in the initial assessment of stable trauma patients? *J Trauma* 2007; 62(1): 74–8.
- Hessmann MH, Hofmann A, Kreitner KF, Lott C, Rommens RM. The benefit of multislice CT in the emergency room management of polytraumatized patients. *Acta Chir Belg* 2006; 106(5): 500–7.
- Mandavia DP, Joseph A. Bedside echocardiography in chest trauma. *Emerg Med Clin North Am* 2004; 22(3): 601–19.
- Mirvis SE. Imaging of acute thoracic injury: the advent of MDCT screening. *Semin Ultrasound CT MR* 2005; 26(5): 305–31.
- Evans J, Gray LA Jr, Rayner A, Fulton RL. Principles for the management of penetrating cardiac wounds. *Ann Surg* 1979; 189(6): 777–84.
- Pechet TTV, Bogar L, Grundwald Z. Anesthetic Considerations for Thoracic Trauma. In: Zabe CL, Armstead VE, editors. Seminars in Cardiothoracic and Vascular Surgery. London: Westminster Press; 2002. p. 95–103.
- Fouché Y, Tarantino DP. Anesthetic considerations in chest trauma. *Chest Surg Clin N Am* 1997; 7(2): 227–38.
- Naghibi K, Hashemi SL, Sajedi P. Anaesthetic management of tracheobronchial rupture following blunt chest trauma. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47(7): 901–3.

21. Calhoun JH, Grover FL, Trinkle JK. Chest trauma. Approach and management. Clin Chest Med 1992; 13(1): 55–67.
22. Bernhard M, Becker TK, None T, Mohorovicic M, Sikinger M, Brenner T, et al. Introduction of a treatment algorithm can improve the early management of emergency patients in the resuscitation room. Resuscitation 2007; 73(3): 362–73.
23. Klein U, Laubinger R, Malich A, Hapich A, Gunkel W. Emergency treatment of thoracic trauma. Anaesthetist 2006; 55(11): 1172–88. (German)
24. Farooq U, Raza W, Zia N, Hanif M, Khan MM. Classification and management of chest trauma. J Coll Physicians Surg Pak 2006; 16(2): 101–3.
25. Hub J, Milliken JC, Chen JC. Management of tracheobronchial injuries following blunt and penetrating trauma. Am Surg 1997; 63(10): 896–9.
26. Ammons MA, Moore EE, Rosen P. Role of the observation unit in the management of thoracic trauma. J Emerg Med 1986; 4(4): 279–82.
27. Goettler CE, Fugo JR, Bard MR, Newell MA, Sagraves SG, Toschlog EA, et al. Predicting the need for early tracheostomy: a multi-factorial analysis of 992 intubated trauma patients. J Trauma 2006; 60(5): 991–6.
28. Garfield MJ, Howard-Griffin RM. Non-invasive positive pressure ventilation for severe thoracic trauma. Br J Anaesth 2000; 85(5): 788–90.
29. Xirouchaki N, Kondoukaki E, Anastasaki M, Alexopoulou C, Koumiotaki S, Georgopoulos D. Noninvasive bilevel positive pressure ventilation in patients with blunt thoracic trauma. Respiration 2005; 72(5): 517–22.
30. Rico FR, Cheng JD, Gestring ML, Piotrowski ES. Mechanical ventilation strategies in massive chest trauma. Crit Care Clin 2007; 23(2): 299–315, xi.
31. Agle SC, Kao LS, Moore FA, Gonzalez EA, Vercryssse GA, Todd SR. Early predictors of prolonged mechanical ventilation in major torso trauma patients who require resuscitation. Am J Surg 2006; 192(6): 822–7.
32. Groves J, Edwards N, Hood G. Difficult intubation following thoracic trauma. Anaesthesia 1994; 49(8): 698–9.
33. Kurai M, Kondo R, Yoshida K, Hyogotani A, Kobayashi N, Amano J. Tracheobronchial injury. Kyobu Geka 2006; 59(11): 996–1000. (Japanese)
34. Vella AE, Wang VJ, McElderry C. Predictors of fluid resuscitation in pediatric trauma patients. J Emerg Med 2006; 31(2): 151–5.
35. Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. N Engl J Med 1994; 331(17): 1105–9.
36. Hopson LR, Hirsh E, Delgado J, Domeier RM, McSwain NE, Krohmer J, et al. Guidelines for withholding or termination of resuscitation in prehospital traumatic cardiopulmonary arrest: joint position statement of the National Association of EMS Physicians and the American College of Surgeons Committee on Trauma. J Am Coll Surg 2003; 196(1): 106–12.

Rad je primljen 19. XII 2007.



ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

ВОЈНОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЈА

Црнотравска 17, 11040 **Београд, Србија**

Тел/факс: +381 11 2669689

vmaini1@eunet.yu

vmaini2@eunet.yu

ПОЗИВ НА ПРЕТПЛАТУ ЗА 2008. ГОДИНУ

У прилици смо да вам понудимо претплату за 2008. годину на часопис „Војносанитетски преглед“, званични орган лекара и фармацеута Војске СЦГ.

Часопис „Војносанитетски преглед“ (ВСП) је научно-стручног карактера и објављује радове из свих области биомедицине и фармације. У ВСП-у радове равноправно објављују стручњаци из ВСЦГ, из цивилних установа и из иностранства. Штампа се на српском и енглеском језику. Претплата је обавезна за све ауторе (и коауторе) радова прихваћених за објављивање у ВСП-у.

ВСП излази већ 75 година, а непрекидно од 1944. године до сада. Данас је ВСП једини часопис у земљи који излази месечно (12 бројева), на 100–120 страна А4 формата, а повремено се објављују и тематски додаци (суплементи) на српском или енглеском језику. Путем размене или претплате ВСП се шаље у 23 земље света. Радове објављене у ВСП-у индексирају: *Index Medicus (Medline)*, *Excerpta Medica (EMBASE)*, *EBSCO* (преко ове базе ВСП је *on line* доступан од 2002. године у *pdf* формату) и *Biomedicina Serbica*. Садржаје ВСП-а објављују *Giornale di Medicine Militare* и *Revista de Medicina Militara*. Приказе оригиналних радова и изводе из садржаја објављује *International Review of the Armed Forces Medical Services*. У току наредне године ВСП треба да испуни све услове чуvenог *Thompson's Institute for Scientific Information® – Science Citation index® – ISI-SCI* у Филаделфији, тј. да добије свој *Impact factor* улаком у *Current Contents*.

Годишња претплата за 2008. годину износи: 3 000 динара за грађане СЦГ, 6 000 динара за установе СЦГ и 9 000 динара (100 €) за стране држављане и установе. 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 или на девизни рачун код Народне банке број: 54104-ознака валуте-549.** Уплатнику (доказ о уплати) доставити лично или поштом (писмом, факсом, e-mail-ом) на адресу: Војносанитетски преглед, Црнотравска 17, 11000 Београд; тел/факс: 011 2669689, e-mail: vmaini1@eunet.yu или vmaini2@eunet.yu. За запослене у Војсци СЦГ омогућена је претплата у 12 месечних рата путем трајног налога, тј. „одбијањем од плате“. Попуњен и оверен образац, штампан на последњим страницама часописа, заинтересовани шаљу на адресу ВСП-а.



^{99m}Tc-MDP bone scintigraphy in the diagnosis of stress fracture of the metatarsal bones mimicking oligoarthritis

Scintigrafija kosti primenom ^{99m}Tc-MDP u dijagnostici stres frakture metatarzalnih kostiju koja liči na oligoartritis

Ljiljana Jauković*, Boris Ajdinović*, Ksenija Gardašević†,
Marija Dopuda*

Military Medical Academy, *Institute of Nuclear Medicine,
†Clinic of Rheumatology, Belgrade

Abstract

Background. Stress fractures are the injuries of soft tissues and bones caused by intensive and repeated stress on a bone. Repeated submaximal stress disturbs the balance between the processes of bone production and resorption that results in fracture. **Case report.** We presented a case of a patient with stress fracture of metatarsal bone. The patient was diagnosed and treated as having reactive oligoarthritis caused by *Chlamydia trachomatis* and administered antibiotics. Initial plain radiography was negative for bone fracture. Tc-99m bone scintigraphy suggested stress fracture of the second metatarsal. Plain radiography was became positive three weeks later, showing callus formation in the proximal part of the second metatarsal. **Conclusion.** Bone scintigraphy is a diagnostic test of choice in early diagnosis of stress fracture, and it is important to apply it timely in order to include the entire therapy and prevent complications, as well as to let a patient return to previous daily activites.

Key words:
fractures, stress; radionuclide imaging; radiography;
arthritis, reactive; diagnosis;
diagnosis differential.

Apstrakt

Uvod. Stres frakture predstavljaju povrede mekih tkiva i kostiju koji nastaju pri izlaganju zdrave kosti intenzivnom i ponovljenom stresu. Ponavljanji submaksimalni stres remeti ravnotežu između procesa izgradnje i resorpcije kostiju što ima za posledicu pojavu frakture. **Prikaz bolesnika.** U radu je prikazan bolesnik sa stres frakturom metatarzalne kosti. Kod bolesnika je inicijalno postavljena dijagnoza reaktivnog oligoartrita uzrokovanoj *Chlamidiom trachomatis* i sprovedena je antibiotska terapija. Radiografijom stopala na prijemu dobijen je normalan nalaz. Scintigrafija kostnog sistema sa tehnecijum ^{99m} metilen difosfonatom (^{99m}Tc-MDP) ukazala je na stres frakturnu druge metatarzalne kosti. Kontrolnom radiografijom stopala nakon tri nedelje uočena je kalusna formacija proksimalnog dela druge metatarzalne kosti. **Zaključak.** Scintigrafija kostiju predstavlja metodu izbora u ranoj dijagnostici stres frakture. Važno je da se primeni pravovremeno čime se omogućava sprovodenje adekvatne terapije, sprečavanje pojave komplikacija i brži oporavak bolesnika.

Ključne reči:
prelomi usled zamora; radioizotopsko snimanje;
radiografija; artritis, reaktivni; dijagnoza; dijagnoza,
diferencijalna.

Introduction

Stress reaction and stress fractures represent a spectrum of soft tissue and bone injuries that occur in response to abnormal repetitive stress applied to healthy bone¹. Repetitive submaximal stress creates the imbalance between bone resorption and bone replacement. If stressful activities continue the accelerated intracortical remodeling may progress to stress fracture. Early diagnosis of stress fractures is important for appropriate treatment, low risk for complications, and a return to pre-disease activity.

Case report

We reported a case of a 21-year-old male military recruit, presented with pain and oedema of the left foot. He had a two-week history of swelling and pain in his foot, in coincidence with intensive military training. There were no data of previous spine pain, urogenital or digestive infections, conjunctivitis or skin and mucosal lesions. Bone fracture was rule-out by physical examination and normal finding on plain radiography at presentation (Figure 1). Ultrasonography of the left foot did not find any destructive changes of metatar-

sophalangeal joints. Erythrocyte sedimentation rate, full and differential blood count, C-reactive protein and the routine laboratory tests were within normal range; rheumatoid factor was negative. Physical examination of musculoskeletal system revealed metatarsophalangeal arthritis with coexisting tendinitis of the left foot. *Chlamydia trachomatis* was isolated from the urethral discharge. Bone scintigraphy demonstrated focal lesion in tarsus and diffusely increased tracer uptake in second metatarsal of the left foot, with no other

foci in joints and with sacroiliac joint index within normal range (Figure 2). Although bone scan was suggestive to stress fracture, the clinical presentation of arthritis and the other findings were likely to represent the reactive oligoarthritis caused by *Chlamydia trachomatis*. The patient was treated by 10-day antibiotics therapy and avoided exercise for two weeks. The control plain radiography three weeks later clearly showed callus formation in the proximal part of second metatarsal of the left foot (Figure 3).



Fig. 1 – Initial plain radiography of the left foot. The examination was considered negative for bone fracture



Fig. 3 – Control radiography showing callus formation in the proximal part of the second metatarsal.

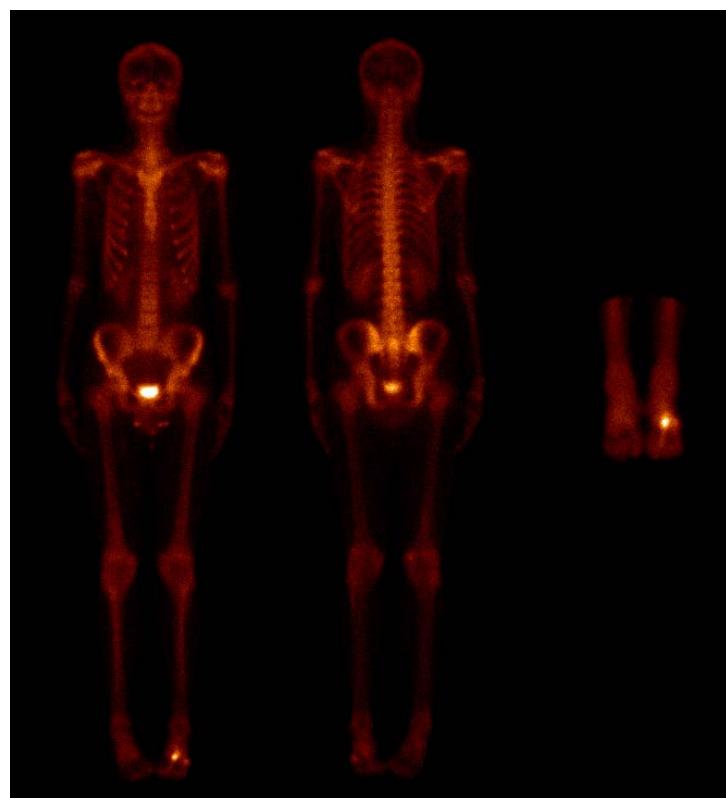


Fig. 2 – Bone scintigraphy. There is a focal lesion present in the tarsus bone and also diffusely increased tracer uptake in the second metatarsal of the left foot

Discussion

Prolonged hiking or running by an untrained individual may cause a fatigue fracture of a metatarsal. Conventional radiographs are insensitive in the detection of early-stage stress injuries^{2,3}. Bone scintigraphy has been an important imaging tool since 1970, because it is a more sensitive indicator of an early stress fracture than a radiography. Kiuru⁴ reported the sensitivity of radiography of 56%, specificity of 94% and accuracy of 67%, compared to the bone scintigraphy as the gold standard. Radiography detects stress fracture late in the bone reaction process, at least two to three weeks after positive scintigraphy, as demonstrated in our case. Re-

cent studies reported that magnetic resonance imaging (MRI) provided more diagnostic informations and was even more sensitive and should be used as the gold standard in the assessment of stress injuries of the bone⁴⁻⁶.

Conclusion

Our case supports the need to search for stress fracture in patients presenting with some symptoms and signs of arthritis, especially in the risk population. Advanced imaging studies such as bone scintigraphy and MRI will be needed to ensure an early diagnosis when the plain radiography fails.

R E F E R E N C E S

1. Anderson MW, Greenspan A. Stress fractures. Radiology 1996; 199(1): 1-12.
2. Daffner RH, Pavlov H. Stress fractures: current concepts. AJR Am J Roentgenol 1992; 159(2): 245-52.
3. Spitz DJ, Newberg AH. Imaging of stress fractures in the athlete. Radiol Clin North Am 2002; 40(2): 313-31.
4. Kiuru MJ, Pihlajamaki HK, Hietanen HJ, Ahoruo JA. MR imaging, bone scintigraphy, and radiography in bone stress injuries of the pelvis and the lower extremity. Acta Radiol 2002; 43(2): 207-12.
5. Ishibashi Y, Okamura Y, Otsuka H, Nishizawa K, Sasaki T, Tob S. Comparison of scintigraphy and magnetic resonance imaging for stress injuries of bone. Clin J Sport Med 2002; 12(2): 79-84.
6. Sofka CM. Imaging of stress fractures. Clin Sports Med 2006; 25(1): 53-62, viii.

The paper was received on December 25, 2007.



Argon-plazma koagulacija kao primarni terapijski postupak u tretmanu flat adenoma duodenuma

Argon-plasma coagulation as a primary therapeutic method for the treatment of flat duodenal adenomas

Slavko Knežević*, Milenko Uglješić†, Marjan Micev†,
Miodrag Krstić†, Mirjana Stojković†

Klinički centar Kragujevac, *Interna klinika, Kragujevac; Klinički centar Srbije, †Institut za bolesti digestivnog trakta, Beograd

Apstrakt

Uvod. Argon-plazma koagulacija metoda je za koagulaciju tkiva koja koristi visokofrekventnu električnu struju i ionizovani gas argon. Koristi se u endoskopskoj hemostazi i u koagulaciji manjih, površnih promena sluznice kao što su ravni adenomi, ali i u redukciji tumorske mase. **Prikaz slučaja.** Prikazan je bolesnik kome je učinjena argon-plazma koagulacija flat adenoma duodenuma u jednom aktu, sa potpunom makroskopskom i mikroskopskom restitucijom sluznice u kasnjem praćenju. **Zaključak.** Argon-plazma može se efikasno primeniti u koagulaciji površnih lezija sluznice, tipa flat adenoma, kao i drugih površnih lezija gastrointestinalne sluznice koje bi zahtevala endoskopsku mukozektomiju sa manjih, ograničenih površina.

Ključne reči:
koagulacija laserom; duodenoskopija; adenom; duodenum; neoplazme; lečenje, ishod.

Abstract

Background. Argon-plasma coagulation is a method for tissue coagulation that uses high-frequency electric energy and ionized argon gas. It is used in endoscopic haemostasis and in coagulation of smaller, superficial lesion on gastrointestinal mucosa such as flat adenomas, but also in reduction of tumor tissue. **Case report.** We presented a patient with flat adenoma duodeni. Adenoma had been treated with argon plasma coagulation, in one act, and with a complete restitution of mucosa in further follows up. **Conclusion.** Argon plasma can be efficiently used in coagulation of superficial lesion of gastrointestinal mucosa, that belongs to the type of flat adenomas, as well as other superficial lesions of mucosa that require endoscopic mucosectomy from smaller, bordered spaces.

Key words:
laser coagulation; duodenoscopy; adenoma; duodenal neoplasms; treatment outcome.

Uvod

Od 1991. godine za endskopsku hemostazu koristi se beskontaktna metoda argon-plazma koagulacije (APC) koja se zasniva na koagulaciji krvarećeg krvnog suda ili šire tkivne površine usmeravanjem snopa argon-plazme, za čiju aplikaciju se upotrebljava posebna sonda koja može imati otvor za snop sa prednje ili bočne strane. Radi lakšeg pristupa leziji, kao nova metoda za koagulaciju tkiva, APC koristi visokofrekventnu električnu struju i ionizovani gas argon¹⁻⁴. Uspešno se koristi za hemostazu površne difuzne hemoragiјe iz parenhimskih organa, za vreme laparatomije i u laparaskopskoj hirurgiji. Farin i Grund su 1991. godine došli na ideju da bi se ova vrsta koagulacije mogla koristiti i u endoskopiji gastrointestinalnog trakta (GIT), što je rezultovalo primenom APC u fleksibilnoj endoskopiji. Kao metoda beskontaktnе koagulacije APC ima prednost u odnosu na konvencionalne vrste endoskopske kau-

terizacije. Na ovaj način hemostaza se može uspešno izvesti kod 81% bolesnika sa neulkusnim i nevariksnim krvarenjima.

Zbog mogućnosti da koaguliše tkivo na široj površini bez oštećenja, APC se u početku koristila za manja krvarenja iz GIT ili difuzna krvarenja iz ulceroznih lezija da bi se kasnije koristila i za redukciju tumorske mase, a sve je šira primena ove metode u koagulaciji promena na sluznici digestivnog trakta.

Prikaz bolesnika

Bolesniku u dobi od 35 godina, indikovana je gornja endoskopija zbog izražene, stalne gorušice i učestalog podrđivanja što je bio razlog da se postavi sumnja na hijatus herniju i refluksnu bolest ezofagusa. Ostale tegobe vezane za GIT bolesnik je negirao, kao i hereditet. U ličnoj anamnezi naveo je da je zbog *Morbus herpetiformis* Dhuring na bez-

glutenskoj dijeti poslednjih deset godina, ali bez patohistološki (PH) dokazane glutenske enteropatije.

Tokom gornje endoskopije nađeni su znaci koji su ukazivali na veliku hijatus herniju sa izraženom refluksnom bolešću jednjaka gradus II po Los Angeles (LA) klasifikaciji. Sve vreme pregleda kardija je bila inkompententna. Kod D II duodenuma uočena je ograničena, nepravilna hiperemična plaža, veličine do 25 mm u najširem delu, lako izdignuta iznad ravni okolne sluznice, tipa *flat adenoma*, smeštena na lateralnom zidu, suprotno od papile Vateri i pratila je jedan nabor sluznice. Promena je u celini bila hiperemična sa nejednakim intenzitetom hiperemije u samoj promeni (slike 1, a i b). Ostali nalazi bio je bez osobnosti. Uzeti su uzorci za PH analizu sa promenama, kao i sa okolne sluznice i same papile Vateri.

U rutinskim laboratorijskim nalazima nije bilo odstupanja od referentnih vrednosti.

Gornja endoskopska ultrasonografija, sa posebnim osvrtom na videnu promenu u duodenumu, pokazala je uredan nalaz, a sama promena nije mogla biti verifikovana ovom metodom, što je govorilo da je lokalizovana u gornjim partijama sluznice. Učinjena je i ehosonografija gornjeg abdomena i, osim jasne kalkuloze u žučnoj kesici, ostali nalazi bio je uredan.

Patohistološki nalaz ukazao je na *flat adenom* s teškom epitelnom displazijom. Pokazana je dezorganizacija mukoze

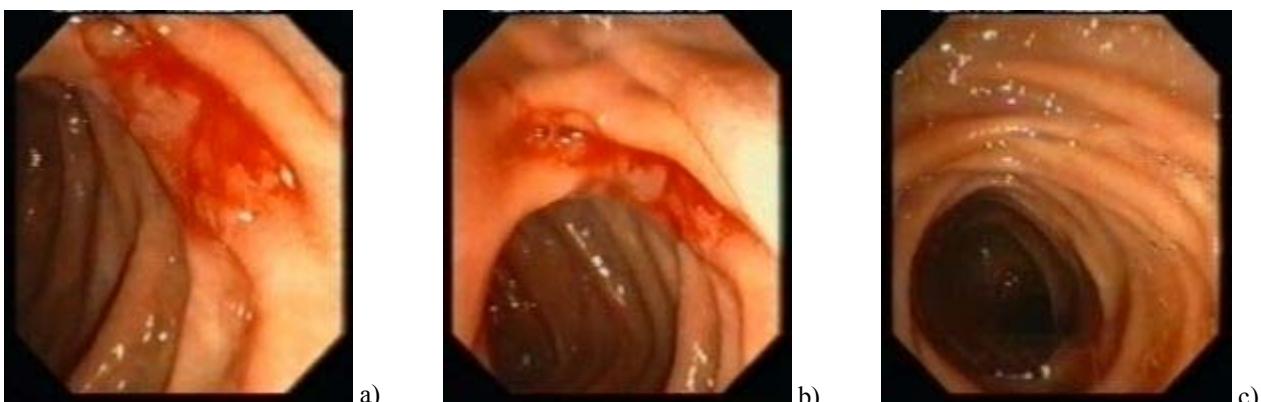
cijalnom nivou mukoze. Dominirala je umerena epitelna displazija, ali se mikrofokalno pojavljivao veći stepen citološke i nuklearne atipije epiteла, što je odgovaralo displaziji koja stoji između umerenog i teškog stepena (gradus II-III), prema klasičnom trostopenom načinu gradiranja displazije, odnosno teškoj epitelnoj displaziji (kategorija IV) prema Bečkoj klasifikaciji epitelnih promena (slike 2, a i b). Patohistološki nalaz okolne sluznice duodenuma i same papile Vateri nije odstupao od normalnog.

Učinjena je kolonoskopija koja je pokazala uredan nalaz na sluznici do cekuma.

Nastavljen je endoskopsko praćenje u naredne četiri godine uz istovremeno PH praćenje promene, pri čemu nije bilo progresije ni u makroskopskom, ni u mikroskopskom izgledu lezije.

S obzirom na površinsku lokalizaciju lezije, u odnosu na slojeve sluznice, odlučili smo se za koagulaciju adenoma argon-plazmom koristeći sondu sa bočnim otvorom, kroz radni kanal duodenoskopa, u jednom aktu, u kratkotrajnoj opštjoj anesteziji propofolom. Procedura je protekla bez komplikacija.

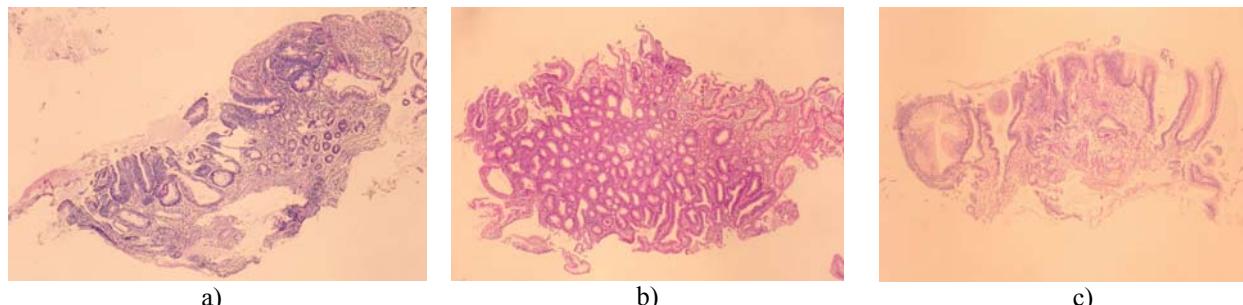
Prva endoskopska kontrola, mesec dana posle intervencije, pokazala je postojanje ožiljka na mestu koagulacije adenoma. Sledeća kontrola, nakon mesec dana od prve, pokazala je makroskopski urednu sluznicu na mestu prethodne promene (slika 1c), što je dokazano i biopsijom mesta pro-



Sl. 1 – Endoskopski nalaz *flat adenoma* na duodenumu
a i b – pre primene argon plazma koagulacije (hiperemija nejednakog intenziteta u samoj promeni)
c – dva meseca posle primene argon plazma koagulacije (uredan nalaz sluznice)

usled proliferativnih epitelnih promena, koje su odgovarale delovima adenomatoznog polipa. U najvećem broju preseka opisana je tubularna, odnosno tubulo-acinusna organizacija adenoma. Adenomatozne promene videne su samo u superfi-

mene gde je PH nalazom potvrđena konačna kompletna regresija adenoma i restitucija mukoze (slika 2c). Naredne kontrole usledile su posle šest meseci od druge kontrole i nalaz je bio uredan i makroskopski i mikroskopski.



Sl. 2 – Patohistološki nalaz sluznice duodenuma na mestu *flat adenoma* (HE, 64x)
a – PH nalaz pre primene argon plazma koagulacije pokazuje umerenu do tešku displaziju epiteла (gradus II-III prema klasičnom načinu gradiranja displazije)
b – PH nalaz pre primene argon plazma koagulacije pokazuje tešku displaziju epiteла (kategorija IV prema Bečkoj klasifikaciji epitelnih promena)
c – PH nalaz dva meseca posle izvršene argon plazma koagulacije pokazuje kompletnu regresiju adenoma i restituciju mukoze duodenuma

Diskusija

Argon-plazma koagulacija našla je široku primenu u endoskopskom tretmanu lezija digestivne tube. Koristi se u tretmanu nevarisksnih krvarećih lezija, bilo da su u pitanju vaskularne ektazije ili, pak, aktivno krvarenje iz ulkusa, polipa, sesilnih adenoma ili tumora⁵⁻⁷. Na ovaj način može se postići hemostaza na malim, ograničenim lezijama, ali i na širim površinama poput krvarećih postiradicijskih lezija sluznice, na lezijama želudačne sluznice tipa *watermelon*, tumorskim masama itd.⁸. Inicijalna hemostaza korišćenjem samo APC postiže se kod 76% slučajeva, dok se uz istovremenu primenu i drugih metoda hemostaze ovaj procenat kreće i do 99,6%. Definitivna hemostaza korišćenjem samo APC postiže se kod 75,5%. S obzirom da je metoda beskontaktna i da se opisuje prosečno vreme intervencije od 8 minuta može se smatrati jednostavnom, lakom za izvođenje, kao i vrlo sigurnom^{1-3, 5, 6}.

Osim u tretmanu krvarećih i vaskularnih lezija, indikacije za argon-plazma koagulaciju su i tumorske stenoze, odnosno redukcija intralumenske tumorske mase, bilo da se radi o primarnom rastu ili prorastanju kroz plasiranu endoprotezu, koagulacija adenoma i drugih sesilnih lezija, tretiranje Barretovog ezofagusa kao i ranih karcinoma⁸.

U koagulaciji sesilnih adenoma digestivne tube argon-plazma koristi se kao samostalna terapija ili kao supортivna nakon endoskopske ekskizije^{1, 3, 8, 9}.

Kada se dijagnostikuje adenom, odluka o endoskopskom ili hiruškom lečenju donosi se na osnovu kompletног statusa bolesnika, veličine promene, njene lokalizacije, dubine i, naravno, PH nalaza¹⁰. Ukoliko se proceni da je moguće endoskopsko lečenje, može se, po potrebi, učiniti polipektomija ili mukozektomija uz naknadnu koagulaciju argon-plazmom^{1, 2, 10}. U slučaju površnih (maksimalna dubina prodiranja snopa argon plazme je do 3 mm, prosečno do 2,4 mm) i prostranih lezija, moguća je i terapija samo argon-plazma koagulacijom, sa ponavljanjem na 3–4 nedelje, po potrebi^{2, 3}. U našem prikazu konačna koagulacija promene i izlečenje postignuto je u jednom aktu. Ova metoda se smatra efikasnom, brzom, bezbednom i relativno jeftinom i može se primeniti pri svim endoskopskim procedurama^{2, 3, 7, 8}.

Zaključak

Argon-plazma može se efikasno primeniti u koagulaciji površnih lezija sluznice, tipa *flat* adenoma, kao i drugih površnih lezija sluznice koje bi zahtevale endoskopsku mukozektomiju sa manjih, ograničenih površina.

LITERATURA

- Apel D, Jakobs R, Spiethoff A, Riemann JF. Follow-up after endoscopic snare resection of duodenal adenomas. Endoscopy 2005; 37(5): 444–8.
- Aravanesian AA, Shcherbakov AM. An experience with clinical endoscopy and argon-plasma coagulation for removal of large bowel polyps. Vopr Onkol 2005; 51(5): 592–4. (Russian)
- Garcia A, Nuñez O, González-Asanza C, Parera A, Menchén L, Rípoll C, et al. Safety and efficacy of argon plasma coagulator ablation therapy for flat colorectal adenomas. Rev Esp Enferm Dig 2004; 96(5): 315–21. (English, Spanish)
- Johanns W, Luis W, Janssen J, Kahl S, Greiner L. Argon plasma coagulation (APC) in gastroenterology: experimental and clinical experiences. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 9(6): 581–7.
- Kanai M, Hamada A, Endo Y, Takeda Y, Yamakawa M, Nishikawa H, et al. Efficacy of argon plasma coagulation in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Endoscopy 2004; 36(12): 1085–8.
- Kwan V, Bourke MJ, Williams SJ, Gillespie PE, Murray MA, Kaffes AJ, et al. Argon plasma coagulation in the management of symptomatic gastrointestinal vascular lesions: experience in 100 consecutive patients with long-term follow-up. Am J Gastroenterol 2006; 101(1): 58–63.
- Lienert A, Bagshaw PF. Treatment of duodenal adenomas with endoscopic argon plasma coagulation. ANZ J Surg 2007; 77(5): 371–3.
- Manner H, May A, Faerber M, Rabenstein T, Ell C. Safety and efficacy of a new high power argon plasma coagulation system (hp-APC) in lesions of the upper gastrointestinal tract. Dig Liver Dis 2006; 38(7): 471–8.
- Fukami N, Lee JH. Endoscopic treatment of large sessile and flat colorectal lesions. Curr Opin Gastroenterol 2006; 22(1): 54–9.
- Vogt M, Jakobs R, Riemann JF. Rationale for endoscopic management of adenoma of the papilla of Vater: options and limitations. Langenbecks Arch Surg 2001; 386(3): 176–82.

Rad je primljen 5. II 2008.

IN MEMORIAM



**Pukovnik prof. dr sc. pharm, dipl. pravnik
Branislav Toković
1930–2008.**

Posle duge i teške bolesti 5. marta 2008. godine zauvek nas je napustio profesor Branislav Toković, pukovnik u penziji. Preminuo je osnivač Odeljenja za toksikološku hemiju, profesor velikog broja generacija specijalista toksikološke hemije, poštoovan kako od kolega u zemlji tako i u inostranstvu.



Pukovnik, profesor, dr sc. pharm. i diplomirani pravnik Branislav Toković rođen je 14. septembra 1930. godine u selu Dramče, Delčeve, u Makedoniji. Polovinom 1941. godine sa svojom porodicom preselio se iz Makedonije u Srbiju, tako da je gimnaziju pohađao u kruševačkoj Realki gde je maturirao 1949. godine. Iste godine upisao je Farmaceutski fakultet u Beogradu kao vojni stipendista i diplomirao 1954. godine. Stručni staž je obavio u Vojnosanitetskom zavodu u Vojnoj apoteci u Sarajevu. Tokom 1955. godine završio je školu sanitetskih rezervnih oficira. Njegovo službovanje se nastavilo u Sarajevu, Osjeku i Beogradu.

Od 1965. do 1968. godine nalazio se na specijalizaciji iz toksikološke hemije na Farmaceutskom fakultetu u Beogradu, a specijalistički ispit položio je januara 1968. U isto

vreme, kao vanredni student, studirao je na Pravnom fakultetu u Sarajevu gde je i diplomirao 1968. godine.

Po završetku specijalizacije postavljen je za načelnika Odseka za protivhemijušku zaštitu Higijenskog zavoda VMA, kasnije Odeljenja za toksikološku hemiju. Kao prvi čovek ovog odeljenja, još 1980. godine formirao je jednu od najsavremenijih toksikoloških laboratorijsa u to vreme. Imao je jedinstvenu viziju neophodnosti primene najsavremenijih visokih tehnologija u toksikološko-hemijskoj analitici koje je, tada, počeo da primenjuje i najrazvijeniji svet.

Počevši od skromne laboratorije koja je bila opremljena samo spektrofotometrom, elektroforezom i pH-metrom, profesor Toković je znalački oformio najjaču analitičku laboratoriju u našoj zemlji, jednu od najsavremenijih u svetu.

Zahvaljujući njegovom izrazitom talentu i širokom znanju analitičke hemije, uspeo je da trasira put razvoja i uvođenja savremenih analitičkih tehnika i metoda u toksikološko-hemijskim analizama, kao što su tankoslojna, tečna i gasna hromatografija, zatim, spektrometrijskih metoda (UV spektrofotometrija, infracrvena, masena i atomska apsorpciona i ICP emisiona spektrometrija). Takođe, u našoj zemlji prvi je uveo tehniku bioenzimske luminometrije, izotahoforeze i „hol-bodi“ kriomikrotomije.

Naročito su ga fascinirale efikasnosti primene kompjuterizovanih hromatografsko-spektrometrijskih sistema za koje je znao da predstavljaju ključne tehnike brzog izolovanja, identifikacije i kvantifikovanja toksičnih analita.

Istovremeno, na VMA predavao je toksikološku hemiju i više od 15 godina rukovodio je delom nastave iz oblasti toksikologije bojnih otrova na Farmaceutskom fakultetu u Beogradu. Za asistenta izabran je 1970. godine, da bi posle одbranjene doktorske disertacije bio izabran za docenta 1978. godine, a zatim 1983. godine za profesora.

Boravio je na usavršavanju u Švedskoj više meseci u tri navrata 1976, 1981. i 1982. godine, zatim u Austriji i Nemačkoj radi obuke u primeni savremenih metoda u toksikološko-hemijskim analizama. Uveo je mnoge nove metode u svakodnevni rad od kojih su neke prvi put uvedene u tadašnjoj JNA kao što su AAS, HPLC, GC – *head space*, kompjuterizovana IR spektrometrija.

Poznate su njegove reči koje su objavljene u medijima: „Boraveći na stručnom usavršavanju u Švajcarskoj, Nemačkoj, Engleskoj, SAD, Indiji i na drugim mestima sticao sam dragocena iskustva, na osnovu kojih sam se opredelio za univerzalnost u svom poslu – za „pokrivanje“ svih uzoraka, bez obzira na vrstu i poreklo.“

Ova izjava najbolje opisuju njegovu samouverenost. Zahvaljujući svom velikom iskustvu i umeću u izvođenju nastave stalno je bio okružen specijalizantima koji su ga uvek u stopu pratili, a on je bio spremjan da ispriča neverovatna iskustva iz svoje dugogodišnje prakse. Uživao je da prenosi svoje znanje studentima, a oni su umeli to da cene i pamte njegove reči. U svojoj naučno-nastavnoj, profesorskoj delatnosti, profesor Toković je izveo na vrhunski naučno-stručni put veliki broj specijalista toksikološke hemije, diplomaca, magistranata i doktoranata, kandidata iz Srbije, iz svih bivših republika SFRJ, kao i nekoliko kandidata iz stranih zemalja.

Profesor Toković je dao svoj doprinos u rešavanju problema modernizacije ratne sanitetske opreme i razradi savremenih metoda za potrebe terenskog rada. Naučno-istraživački rad profesora Tokovića izuzetno je bogat i predstavlja veliki doprinos toksikologiji, naročito u oblasti vojne toksikološke hemije. Poznati su njegovi radovi iz razvoja i primene holinesteraznih enzimskih sistema u slučajevima ispitivanja preventive i posledica kontaminacije nervno-paralitičkim organofosfornim inhibitorima. Analitičke enzimske metode koje je tada razvio i danas se primenjuju u urgentnoj kliničkoj toksikologiji u cilju zbrinjavanja kontaminiranih bolesnika.

Kao odličan specijalista toksikolog-hemičar, profesor Toković je bio inovator, inicijator i konstruktor brojnih formacijskih sredstava za detekciju i identifikaciju bojnih otrova u terenskim uslovima. Poznat je njegov poseban dobrobit ključnom razvoju originalnih rešenja SnK-13, SnK-68, LH-M3 i pokretne armijske autolaboratorije Snk-86.

U okviru Svetske zdravstvene organizacije, u svojstvu savetnika Bangladeša projektovao je i organizovao njihovu državnu toksikološko-hemijsku laboratoriju.

Bio je član Savezne komisije za opojne droge, član Radne grupe za otrove Odbora za rad, zdravlje i socijalnu politiku, član Komisije za protivhemijsku zaštitu, član Komisije VMA za pitanje ratne sanitetske opreme.

Bio je svetski ekspert u svojoj oblasti, potpisnik velikog broja naučnih i stručnih radova i knjiga. Pored edukovanja toksikologa, neposredno je učestvovao u formiranju znatnog broja toksikoloških laboratorijs u našoj zemlji. Za svoj visokoprofesionalni rad u službi više puta je pohvaljivan, nagradivan i odlikovan brojnim odlikovanjima.

Svi mi, učenici profesora Tokovića, uvek ćemo se sećati njegovih predavanja i praktične obuke na najvišem naučno-stručnom nivou. Učio nas je da uvek naučno razmišljamo i da pozajmimo veštine što većeg broja analitičkih tehnika i metoda da bismo stekli široku viziju za više mogućih re-

šenja datog problema. Profesor Toković je to duhovito nazivao „uvežbanim repertoarom pesama“. „Ko god da naruči i najnoviju pesmu – mi znamo da je otpievamo!“. „A, pesme treba uvežbavati neprekidno, najbolje u trenucima kad nema pristiglih uzoraka za analizu“. Međutim, profesor Toković je znao i bio sposoban da sa svojim saradnicima brzo razvije i uvede novu analitičku metodu i u toku same analize nepoznatog toksičnog agensa. Zato, i danas njegova je zasluga da za sve njegove specijaliste ne postoji bilo koja supstancija koju ne mogu izolovati, detektovati, identifikovati i kvantifikovati.

Rad profesora Tokovića je u našoj sredini bio posebno zapažen, ali je on kao vrhunski stručnjak bio cenjen i u svetu. Profesor Toković je uvek neumoro pratilo savremeni razvoj novih naučnih metoda i tehnika u oblasti toksikološke hemije i to interesovanje je prenosio na sve učenike i saradnike. Uspevao je da uvek ima spremne ideje kako rešiti konkretni analitički problem. Tako je prvi u svetu napravio i originalni predlog rešenja za veliki kapacitet broja analiza na terenu. Po njegovoj ideji, konstruisana je u svetu prva analitička mašina za primenu bioluminiscentnih enzimskih sistema u univerzalnoj detekciji toksičnih supstancija.

Svi specijalisti koji su specijalizirali u klasi profesora Tokovića, uvek se sećaju njegovih elegantnih analitičkih rešenja, naizgled nerešivih sudsko-medicinskih slučajeva, gde je pored njegove stručnosti veliku ulogu igrala i intuicija bazirana na velikom analitičkom iskustvu.

Profesor Toković je mnoge, uspešno urađene toksikološko-hemijske analize priložio našem sanitetu i zdravstvu spašavajući zdravlje i život mnogim bolesnicima, naročito onima sa Klinike za toksikologiju VMA. Mnoge analize su bile od velikog i vojnog, i državnog i civilnog značaja.

Profesora Tokovića su krasile najbolje osobine kolegjalnosti, duhovitosti i ljudskosti. U svim svojim nastojanjima htio je kolegama i saradnicima da ukaže na najveću vrednost naučno-teoretskog znanja i praktične analitičke veštine. U tome je prednjačio među svima.

Poznato je da je često izgovarao poslovicu „*Theory guides, but practice decides*“, preko koje je ukazivao da nas teorija vodi, a da konačnu odluku donosi praksa.

Zbog temelja koje je postavio, njegovo ime je danas utisnuto na prvoj strani Poslovnika o radu Odeljenja za toksikološku hemiju.

Bila je čast poznavati ga i učiti od njega. Bilo je uživanje razgovarati sa njim i slušati njegove mudre savete.

Neka je večna hvala i slava našem dragom profesoru Tokoviću.

pukovnik u penziji, viši naučni saradnik Slavko Ćušić
prof. dr sc. pharm. Vesna Kilibarda

UPUTSTVO AUTORIMA

Vojnosanitetski pregled (VSP) objavljuje radove koji ranije nisu nigde publikovani, niti predati za publikovanje redosledom koji određuje urediščki 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; potpis 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, Crnotravska 17, 11040 Beograd.

U VSP-u se objavljaju **uvodnici, originalni članci, prethodna ili kratka saopštenja**, revijski radovi tipa **opštег 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 prilozi.

Radove tipa opšteg pregleda Uredništvo će prihvati samo ukoliko autori navođenjem najmanje 5 autocitata potvrde da su eksperti u oblasti o kojoj pišu.

Radovi se objavljaju 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 objavljaju 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 leđnom 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 smiju prelaziti 16 stranica (sa prilozima); 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 (CD) i štampaju u tri primerka (original i dve kopije). Autori konačnu verziju rukopisa i priloga prihvaćenih za publikovanje predaju u jednom štampanom primerku i na disketu od 3,5" (očišćenoj od „virusa“) ili na kompakt 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 programske pakete **Microsoft Office (Excel, Word Graph)**. Kod kompjuterske izrade grafika izbegavati upotrebu boja i senčenja pozadine.

Prispeli radovi kao anonimni podležu urediščkoj obradi i recenziji najmanje dva urednika/recenzenta. Primedbe i sugestije urednika/recenzenta 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 ispitanih 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 članake) 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 poglavila: **uvod, metode, rezultate i diskusiju**. **Zaključak** može da bude posebno poglavje 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 iznosići 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 eksperimentne životinje, uključujući kontrolne). Identifikovati metode, aparaturu (ime i adresu proizvođača u zagradi) i proceduru, dovoljno detaljno da se drugim autorima omogući reprodukcija rezultata. Navesti podatke iz literature za uhdane 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, n a v o d i s e p r v i h š e s t i dodaje et al. Svi podaci o citiranoj literaturi moraju biti t a č n i . 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 dokumenta. 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 oblike 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: Karadagić 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.

Abood 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 stampaju 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 zagлављу. Za fus-notu koristiti sledeće simbole ovim redosledom: *, ‡, ‡‡, §, ||, ¶, **, ††, Svaka tabela mora da se pomene u tekstu. Ako se koriste tudi 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 oštре, na glatkom i sjajnom papiru, do formata dopisnice. Slova, brojevi i simboli treba da su jasni i ujednačeni, a dovoljno veličine da prilikom umanjivanja budu čitljivi. Na svakoj slici treba na poljedini, tankom grafitsom 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 objašnjavanje pojedinog dela ilustracije, svaki pojedinačno treba objasniti u legendi. Za fotomikrografije 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 pregled (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

- a) The title should be concise but informative. Subheadings should be avoided;
- b) full name of each author;
- c) 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, metanalyses 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, Efinska-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, Paranjithi S, editors. The Washington Manual of Medical Therapeutics, 30th edition. Boston: Lippincott, 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.

Abood 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 AKADEMIIA

Crnotravska 17, 11040 Beograd, Srbija

Tel/Fax: +381 11 2669689

vmain1@eunet.yu

vmain2@eunet.yu



Časopis „Vojnosanitetski pregled“ izlazi godišnje u 12 brojeva.

Godišnja preplata za 2008. godinu iznosi: 3 000 dinara za građane Srbije, 6 000 dinara za ustanove iz Srbije i 9 000 dinara (100 €) za strane državljane 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 ili na devizni račun kod Narodne banke broj: 54104-oznaka valute-549.** Uplatnicu (dokaz o uplati) dostaviti lično ili poštom (pismom, faksom, e-mail-om). Za zaposlene u MO i Vojsci Srbije moguća je i preplata u 12 mesečnih rata putem trajnog naloga, tj. „odbijanjem od plate“. Popunjjen 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

Preplata na časopis „Vojnosanitetski pregled“ (zaokružiti):

- Lično. Dokaz o preplati dostavljam uz ovu prijavu.
- 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).
- Vrmanom po priјemu profakture.

Datum _____
Popis _____

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

Preplata na časopis „Vojnosanitetski pregled“ (zaokružiti):

- Lično. Dokaz o preplati dostavljam uz ovu prijavu.
- 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).
- Vrmanom po priјemu profakture.

Datum _____
Popis _____

