

# ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД



Часопис лекара и фармацевтица Војске Србије

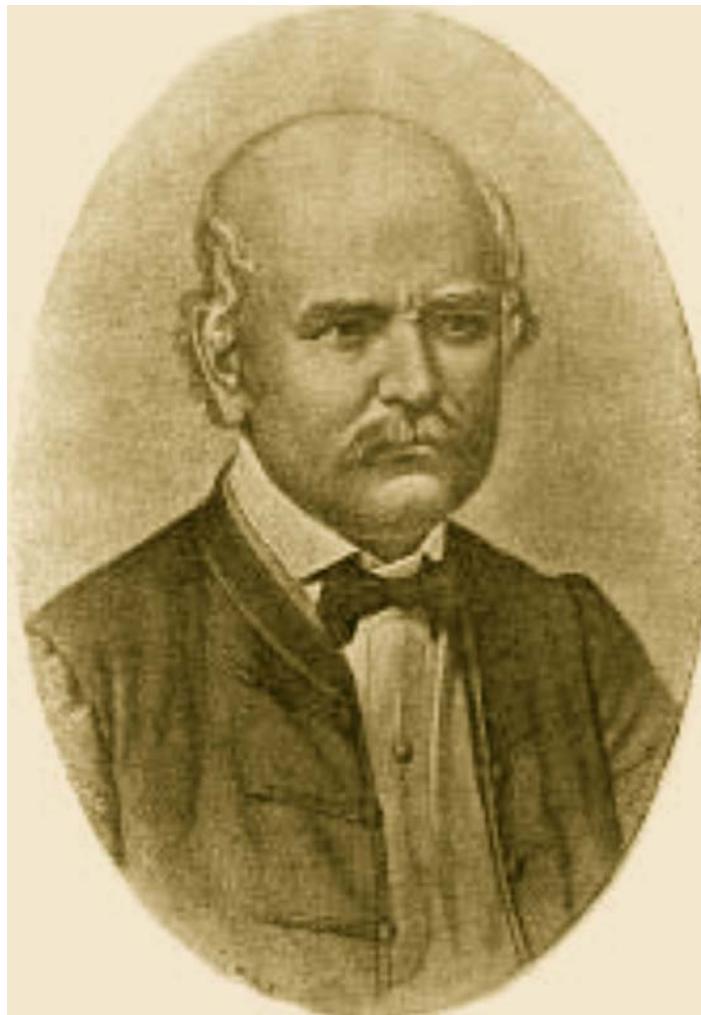
Military Medical and Pharmaceutical Journal of Serbia

*Vojnosanitetski pregled*

Vojnosanit Pregl 2008 May vol. 65 (No. 5): pp. 337-416.

---

---



# 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 Мирољуб 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](mailto:vmain1@EUnet.yu) (главни и одговорни уредник) и [vmain2@EUnet.yu](mailto: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](mailto:vmaini1@EUnet.yu) and [vmaini2@EUnet.yu](mailto: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

*Vesna Šuljagić*

#### **Bolničke infekcije izazvane multirezistentnim mikroorganizmima – kako ih pobediti**

Health care related infections caused by multi-resistant microorganisms – how to win them ..... 341

### ORIGINALNI ČLANCI / ORIGINAL ARTICLES

*Zoran Golubović, Predrag Stojiljković, Lana Mačukanović-Golubović, Dragan Milić, Saša Milenković, Marko Kadija, Zoran Matović, Goran Turković, Mile Radenković, Aleksandar Višnjić, Ivan Golubović, Saša Stojanović, Goran Vidić, Milorad Mitković*

#### **Lečenje otvorenih preloma potkoljenice metodom spoljne skeletne fiksacije**

External fixation in the treatment of open tibial shaft fractures ..... 343

*Biljana Đorđević, Jelena Milošević, Zorica Stanojević*

#### **Zastupljenost i karakteristike polipa endometrijuma kod bolesnika sa patološkim uterusnim krvarenjem**

Prevalence and characteristics of endometrial polyps in patients with abnormal uterine bleeding ..... 349

*Dragan Đorđević, Marina Deljanin Ilić, Ivan Tasić*

#### **Korelacija 24-časovnog profila krvnog pritiska i ventrikulskih aritmija i njihov prognostički značaj kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom**

Correlation between 24-hour profile of blood pressure and ventricular arrhythmias and their prognostic significance in patients with arterial hypertension ..... 353

*Radenko Koprivica, Božina Radević, Goran Tošović, Ranka Koprivica, Radmila Smiljanić*

#### **Rani rezultati resekcije jetre zbog metastaza kolorektalnog karcinoma**

Early results of liver resection due to metastases of colorectal carcinoma ..... 359

*Nemanja Mirković, Miroslav Draganjac, Dragoslav Stamenković, Ljubiša Ristić*

#### **Uticaj višestrukog livenja na debljinu metal-keramičkog međuspoja nikl-hrom i kobalt-hrom legura**

Effect of recasting on the thickness of metal-ceramic interface of nickel-chromium and cobalt-chromium alloys ..... 365

*Sanja S. Kocić, Časlav T. Milić, Gordana G. Grbić, Aleksandar H. Plašić, Zoran V. Tatić*

#### **Godine starosti kao faktor rizika od suicida**

Age as a risk factor for suicide ..... 371

*Ljiljana Petrović Jeremić, Nada Kuljić Kapulica, Veljko Mirović, Branislava Kocić*

#### **Mehanizmi rezistencije *Staphylococcus aureus* na meticilin**

*Staphylococcus aureus* methicillin-resistance mechanisms ..... 377

## OPŠTI PREGLEDI / GENERAL REVIEWS

*Petar Opalić, Sanja Nikolić***Procena kvaliteta života shizofrenih bolesnika**

Evaluation of schizophrenic patients quality of life ..... 383

## AKTUELNE TEME / CURRENT TOPICS

*Milan B. Lakočević, Nenad R. Rajšić***Hipokretinski neurotransmiterski sistem i narkolepsija**

Hypocretin neurotransmitter system and narcolepsy ..... 393

*Srboljub Stošić***Mandibular reconstruction – state of the art and perspectives**

Rekonstrukcija mandibule – dosadašnja dostignuća i perspektive ..... 397

## KAZUISTIKA / CASE REPORTS

*Hiroshi Kinoshita, Akira Kubota, Shogo Kasuda, Minoru Nishiguchi, Harumi Ouchi, Takako Minami, Kiyoshi Matsui, Takehiko Yamamura, Hiroyuki Motomura, Nao Ohtsu, Shie Yoshida, Nobuyuki Adachi, Shigeru Aoki, Motoo Komeda, Shigeru Hishida***An autopsy case of asthmatic death – usefulness of biochemical examination**

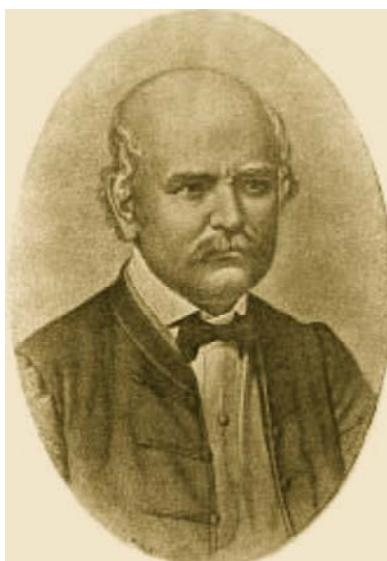
Uloga biohemijskih analiza u postmortem dijagnozi astmatskog napadakao uzroka smrti ..... 404

*Momčilo Đorđević, Božidar Jovanović, Slobodanka Mitrović, Gordana Đorđević***Ectopic mammary tissue in vulva**

Ektočno mamarno tkivo u vulvi ..... 407

## PRIKAZI KNJIGA / BOOK REVIEW ..... 410

## UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS ..... 413



Ignaz Philipp Semmelweis (1818–1865), mađarski lekar nemačkog porekla, ute-meljitelj prevencije bolničkih infekcija

Ignaz Philipp Semmelweis (1818–1865), a Hungarian physician of German origin, a founder of hospital infections prevention  
Right: The Law on the Military Medical Academy (Official Journal FNRJ No 15 of 13 April, 1960)



## Bolničke infekcije izazvane multirezistentnim mikroorganizmima – kako ih pobediti

Health care related infections caused by multi-resistant microorganisms – how to win them

Vesna Šuljagić

Vojnomedicinska akademija, Odeljenje za prevenciju i kontrolu bolničkih infekcija,  
Beograd

Medicina je postigla veliki napredak u prevenciji i kontroli ogromnog broja zaraznih bolesti tokom čitavog veka iza nas. To se dogodilo zahvaljujući, pre svega, upoznavanju odnosa u tzv. ekološkom trijasu: domaćin – sredina – agens, za koji je zaslužan razvoj svih grana medicine, ali i nauke, uopšte. Upoznavanje ovih odnosa doprinelo je pronađenju efektivnih vakcina, moćnih antibakterijskih lekova, unapređenju higijenskih navika stanovnika, itd. Na trenutak, učinilo se da su bolesti budućnosti masovne, hronične, nezarazne bolesti, tipa kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih, dijabeta, malignih bolesti i drugih. Međutim, pojava HIV/AIDS, SARS, ptičijeg gripa, bolesti izazvanih prionima, mogući bioterroristički napadi aktuelizovali su problem zaraznih bolesti.

Postali smo svesni još jednog ogromnog problema, problema bolničkih infekcija (BI), na koje se ne gleda kao na zarazne bolesti u uobičajenom smislu reči. Međutim, ovde se susrećemo sa veoma komplikovanim odnosima. Sa jedne strane, imamo domaćina koji boluje, upravo od onih bolesti koje smo smatrali bolestima budućnosti, i kome je neophodna hospitalizacija, kako zbog dijagnostike, tako i zbog lečenja osnovne bolesti. S druge strane, bolnička sredina sa svojim specifičnostima idealna je za širenje treće komponente ekološkog trijasa, tj. mikroorganizma, kako u populaciji bolesnika, tako i u populaciji zdravstvenih radnika<sup>1</sup>. Ono što posebno zabrinjava jeste promenljivost mikroorganizma koji je, usled kratkog životnog veka, podložan brzim i čestim evolutivnim promenama. Ovo se posebno odnosi na osobine mikroorganizma koje su u direktnoj vezi sa njegovom rezistencijom na antibiotike.

Mikroorganizmi, prvenstveno bakterije, rezistentni na jednu ili više grupa antimikrobnih agenasa, definišu se kao multirezistentni mikroorganizmi (MRO). Iako naziv pojedinih multirezistentnih organizama opisuje rezistenciju na samo jedan antimikrobni agens, oni su, uglavnom, rezistentni

na većinu dostupnih, što predstavlja poseban terapijski problem za većinu lekara kliničara. Tu se pre svega misli na *Staphylococcus aureus* rezistentan na meticilin (MRSA) i na enterokok, rezistentan na vankomicin (VRE). Zbog toga, infekcija i kolonizacija bolesnika i zdravstvenog osoblja ovim mikroorganizmima od posebne su važnosti u zdravstvenim ustanovama<sup>2</sup>.

Pored pomenutih gram-pozitivnih MRO, u zdravstvenim ustanovama kolonizaciju/infekciju bolesnika i zdravstvenih radnika uzrokuju i pojedine multirezistentne gram-negativne bakterije, uključujući i one koje produkuju β-laktamaze proširenog spektra, tzv. *extended spectrum β-lactamases* (ESBL). Ovde se izdvajaju bakterije iz porodice *Enterbacteriaceae*, pre svih *Klebsiella pneumoniae* i *Escherichia coli*. Ne treba zaboraviti ni *Acinetobacter* spp, često rezistentan na sve antimikrobnе agense, izuzev imipenema, zatim *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, čija je multirezistencija urođena, itd.<sup>2</sup>

Sa kliničkog aspekta, važno je naglasiti da ovi MRO izazivaju infekcije čije se kliničke manifestacije ne razlikuju od infekcija izazvanih istim vrstama osetljivih mikroorganizama. Ovakav privid identičnosti u manifestacijama, dovodi kliničara pred velike terapijske izazove, jer su mu opcije za lečenje inficiranog ekstremno ograničene. Takođe, izbor nedekvatnog antibiotika u ovakvim situacijama može dovesti do supresije fiziološke flore bolesnika i stvaranja uslova za kolonizaciju potencijalnim MRO usled tzv. selektivnog pritiska antibiotika. Nisu retke ni pojave dijareja uzrokovanih *Clostridium difficile*, što može dodatno otežati stanje bolesnika<sup>3</sup>. Sve ovo doprinosi prođenju hospitalizaciji, porastu troškova lečenja bolesnika, a značajno utiče i na porast bolničkog mortaliteta.

Kada jednom naseli bolničku sredinu, transmisija, opstanak i endemizacija ovih mikroorganizama determinisana

je većim brojem faktora: osetljivošću bolesnika koji se leče u toj ustanovi, selektivnom pritisku antibiotika kojima su bolesnici svakodnevno izloženi bilo u profilaksi, bilo u terapiji, povećanom mogućnošću za prenos MRO sa kolonizovanim ili inficiranim bolesnika („kolonizacioni pritisak“), kao i sveštu zaposlenih o značaju pridržavanja efektivnih mera prevencije i kontrole širenja MRO u bolničkim uslovima. Ovde posebno treba istaći da su jaki epidemiološki dokazi koji ukazuju da se MRO sa jedne osobe na drugu najčešće prenose rukama zdravstvenih radnika<sup>4</sup>.

Na kolonizaciju/infekciju MRO osetljivi su svi bolesnici, posebno oni čiji su mehanizmi odbrane već kompromitovani teškim osnovnim bolestima, hirurškim procedurama, primenom različitih medicinskih pomagala (urinarni kateteri, endotrahejni tubusi, nazogastrične sonde). U posebnom riziku su bolesnici hospitalizovani u jedinicama intenzivne nege i terapije<sup>5</sup>.

Zbog svega navedenog mere prevencije i kontrole širenja MRO u zdravstvenim ustanovama od ogromnog su značaja. Prema poslednjim preporukama o prevenciji i kontroli MRO u zdravstvenim ustanovama, koje su izdali centri za prevenciju i kontrolu bolesti u Atlanti u decembru 2006. godine, postoji sedam osnovnih aktivnosti koje, na ovom polju, treba sprovoditi<sup>6</sup>:

1) Za svaku uspešnu akciju na ovom polju, potrebna je, pre svega, podrška upravnih struktura zdravstvene ustanove, čime je Vojnomedicinska akademija u Beogradu postala primer drugima u okruženju. Za ovo su dokaz osnivanje službe za prevenciju i kontrolu BI i sprovođenje programa za pravilnu upotrebu antimikrobnih agenasa u profilaksi i terapiji infekcija. Treba istaći da je i Ministarstvo zdravlja naše

zemlje napravilo važne korake u ovoj oblasti. Naime, početkom aprila 2008. godine, ministar zdravlja potpisao je izjavu kojom Srbija pristupa alijansi zemalja, organizovanoj od strane Svetske zdravstvene organizacije, koje se obavezuju da će uložiti napore u prevenciji i kontroli BI. Aktivnosti su već započete kampanjom za pravilnu higijenu ruku, kao osnovnom merom prevencije i kontrole BI i širenja antimikrobnе rezistencije.

2) Kontinuirana edukacija zdravstvenih radnika u ovoj oblasti.

3) Mudro upotrebljavati antibiotike (ovo je cilj kampanje koja se sprovodi u bolnicama SAD još od 2002. godine)<sup>6</sup>.

4) Takođe, od ogromne je važnosti pravovremeno i kontinuirano izolovati i identifikovati MRO u mikrobiološkim laboratorijama.

5) Za sprečavanje širenja postojećih MRO potrebno je pravilno primenjivati standardne i kontaktne mere predostrožnosti (higijena ruku, korišćenje zaštitne opreme tipa rukavica, mantila, maski, kohortna izolacija, itd.).

6) Ne treba zanemariti ni bolničku sredinu, koja može postati rezervoar za MRO, pa je njeno adekvatno održavanje, čišćenje i dezinfekcija prioritetna. Takođe, sva medicinska oprema mora se adekvatno reprocesovati dokazano efektivnim merama dezinfekcije i sterilizacije.

7) Postoje i studije koje ukazuju na značaj primene protokola dekolonizacije u borbi protiv MRO, pre svega MRSA<sup>6</sup>.

Neizvesna bitka je pred svima nama. Imamo provereno, efektivno oružje protiv „opasnih neprijatelja“, MRO. Da li ćemo uspeti da ih pobedimo? Vreme će pokazati!

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

- Burke JP. Infection control – a problem for patient safety. *N Engl J Med* 2003; 348(7): 651–6.
- WHO. WHO Global Strategy for containment of antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2001.
- Bishara J, Peled N, Pitlik S, Samra Z. Mortality of patients with antibiotic-associated diarrhoea: the impact of Clostridium difficile. *J Hosp Infect* 2008; 68(4): 308–14.
- Boyce JM, Pittet D; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-16): 1–45.
- Blot S, Depuydt P, Vogelaers D, Decryyaere J, De Waele J, Hoste E, et al. Colonization status and appropriate antibiotic therapy for nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26(6): 575–9.
- Centers for Disease Control and Prevention. Campaign to prevent antimicrobial resistance in healthcare settings: why a campaign? Atlanta:Centers for Diseases Control and Prevention; 2001. Available from: <http://www.cdc.gov/drugresistance/healthcare/default.htm>



## Lečenje otvorenih preloma potkolenice metodom spoljne skeletne fiksacije

External fixation in the treatment of open tibial shaft fractures

Zoran Golubović\*, Predrag Stojiljković\*, Lana Mačukanović-Golubović\*,  
Dragan Milić\*, Saša Milenković\*, Marko Kadija†, Zoran Matović\*, Goran  
Turković‡, Mile Radenković\*, Aleksandar Višnjić\*, Ivan Golubović\*,  
Saša Stojanović\*, Goran Vidić\*, Milorad Mitković\*

Klinički centar, \*Ortopedsko-traumatološka klinika, Niš; Klinički centar Srbije,

†Institut za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju, Beograd;

Vojnomedicinska akademija, ‡Klinika za traumatologiju i ortopediju, Beograd

### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Otvoreni prelomi potkolenice zbog svoje složenosti i učestalosti predstavljaju jedan od najznačajnijih problema u ortopedskoj hirurgiji. Po pravilu, nastaju pod dejstvom sile velikog intenziteta u saobraćajnim nesrećama, industriji ili pri ranjavanju oružjem. Cilj rada bio je da se prikažu rezultati lečenja otvorenih preloma potkolenice primarnom obradom rane otvorenog preloma i spoljnom skeletnom fiksacijom. **Metode.** U periodu od 1.1.2000. godine do 31.12.2005. godine u Ortopedsko-traumatološkoj klinici, Kliničkog centra u Nišu lečeno je 107 bolesnika sa otvorenim prelomom potkolenice. Analiza rezultata lečenja sprovedena je kod 96 bolesnika. U analiziranoj grupi bilo je 74 (77,08%) osoba muškog i 22 (22,92%) ženskog pola. Najmlađi ispitanik imao je 17, a najstariji 79 godina. Prosečna starost ispitanika iznosila je 47,3 godine. Prema klasifikaciji Gustila i sar., u analiziranoj grupi 30 (31,25%) otvorenih preloma potkolenice pripadalo je tipu I, 31 (32,29%) tipu II, 25 (26,05%) tipu IIIA, osam (8,33%) tipu IIIB i dva (2,08%) tipu IIIC. Kod 95 ispitanika nakon primarne obrade rane otvorenog preloma i reposicije, fragmenti prelomljene kosti tibije stabilizovani su spoljnjim fiksatorom Mitković sa konvergentnom orientacijom klinova. Kod jednog bolesnika sa otvorenim prelomom III C stepena, zbog teškog oštećenja neurovaskularnih elemenata potkolenice, koji nisu mogli da budu rekonstruisani, primarno je uradena potklena amputacija. **Rezultati.** U analiziranoj grupi do zarastanja preloma bez težih komplikacija (osteitis, pseudoartrose, zarastanja preloma u lošoj poziciji i amputacija) došlo je kod 73 (76,04%) bolesnika. Mekotkivna infekcija oko klinova spoljnog fiksatora razvila se kod devet (9,38%) bolesnika, dok se infekcija mekih tkiva u predelu rane razvila kod šest (6,25%) bolesnika. Prosečno vreme zarastanja iznosilo je 21 (14–36) nedelju. Kod osam (8,33%) bolesnika registrovan je osteitis tibije, dok je kod devet (9,38%) bolesnika došlo je do nezarastanja preloma i formiranja pseudoartoze. Kod tri (3,13%) bolesnika prelom je zarastao sa valgusom potkolenice većim od 10 stepeni, dok je kod jednog (1,04%) bolesnika registrovan osteitis na mestu plasiranog klinova spoljnog fiksatora. Kod dva (2,08%) bolesnika urađena je potklena amputacija, i to kod jednog zbog teškog oštećenja neurovaskularnih elemenata povredom, a kod drugog zbog hroničnog osteitisa. **Zaključak.** Primarna obrada rane otvorenog preloma potkolenice, spoljna fiksacija, antibiotička i antitetanusna zaštita, predstavljaju osnovne principе u lečenju otvorenih preloma potkolenice.

### Ključne reči:

potkolenica, prelomi; fiksatori, spoljni; infekcija;  
amputacija; ortopedске procedure.

### Abstract

**Background/Aim.** Besides the conquerant fractures, open tibia shaft fractures belong to the group of the most severe fractures of tibia. Open tibia shaft fracture is one of the most common open fractures of long bones. They most frequently occur as a result of traffic accidents caused by the influence of a strong direct force. **Methods.** Within the period from January, 2000 to December 31, 2005. at the Clinic for Orthopaedics and Traumatology, Clinical Center Nis, 107 patients with open tibial fractures were treated. We analyzed 96 patients with open tibial fracture. In the series analyzed, the male sex was prevalent – there were 74 men (77.08%). The mean age was 47.3 years. The youngest patient was 17 years old, while the oldest patient was 79. According to the classification of the Gustilo et al. in the analysed group there were 30 (31.25%) open tibial fractures of the I degree, 31 (32.29%) of the II degree, 25 (26.05%) of the III A degree, 8 (8.33%) of the III B degree and 2 (2.08%) of the III C degree. In 95 of the patients the treatment of open tibia shaft fractures consisted of the surgical treatment of wound and the external fixation of the fractured bone using "Mitkovic" type external fixator with a convergent method of pin applications. One primary amputations had been done in patients with grade IIIC open tibial fracture with large soft tissue defect. **Results.** Of the 96 open tibial fractures available for follow-up, 73 (76.04%) healed without severe complications (osteitis, pseudoarthrosis, valgus malunion and amputation). There were nine (9.38%) soft tissue pin track infections and six (6.25%) superficial wound infections. The mean time of union was 21 (14–36) week. Among severe local complications associated with open tibial fractures, in eight patients (8.33%) was registered osteitis, and in nine patients (9.38%) fracture nonunion and the development of pseudoarthrosis. Three of the patients (3.13%) had more than 10 degree valgus malunion. In one patients (1.04%) deep pin track infection developed. Two patients (2.08%) had below the knee amputation (one primary in patient with type III C open fracture and one secondary after the development of deep infections). **Conclusion.** Surgical treatment of wounds, external fixation, leaving the wounds open and performing necessary debridements, adequate drug therapy administration are essential for obtaining good results in patients with open tibial shaft fractures.

### Key words:

lower extremity; fractures, bone; external fixators;  
infection; amputation; orthopedic procedures.

## Uvod

Zbog svog položaja u lokomotornom sistemu potkolenica je često izložena povređivanju kako u saobraćaju tako i u drugim životnim situacijama. Prema podacima iz literature prelomi dijafize tibije čine 40% svih dijafiznih preloma dugih kostiju koji se sreću u ortopedskoj praksi, dok su otvoreni prelomi potkolenice najčešći otvoreni prelomi dugih kostiju<sup>1</sup>.

Otvoreni prelomi, pored segmentnih i konkvasantnih preloma, spadaju u najteže prelome potkolenice<sup>2</sup>. Nastaju kao posledica direktnog ili indirektnog dejstva sile. Destrukcija kože i ostalih mekih tkiva, izražena kominucija ili gubitak koštanog tkiva i preteća infekcija, čine posebno složenim lečenje otvorenih preloma potkolenice<sup>3, 4</sup>. Lečenje otvorenih preloma potkolenice prati čitav niz komplikacija i to: infekcija mekih tkiva, osteitis, nezarastanje i gubitak ekstremiteta<sup>5</sup>.

Pre sto pedeset godina, visoki mortalitet i amputacija ekstremiteta bili su česti pratilac otvorenih preloma potkolenice. Savremeni ciljevi hirurškog lečenja ovih preloma su: sprečavanje infekcije, unapredjenje procesa zarastanja i povratak funkcije povređenog ekstremiteta<sup>6</sup>.

Uprkos velikom napretku u hirurškom lečenju otvorenih preloma potkolenice, velika klinička studija koja je sprovedena u trauma centrima SAD pokazuje visok procenat nezarastanja otvorenih preloma III B stepena prema klasifikaciji Gustila i sar. od 28,9%. Ova studija pokazala je, takođe, da 19,1% otvorenih preloma zahteva ponovnu hiruršku intervenciju, te da se kod 10,9% bolesnika ne postiže zarastanje čak i nakon dve godine od povređivanja<sup>7</sup>.

Postavljanje ispravne indikacije u pogledu načina lečenja najvažniji je trenutak u lečenju bolesnika sa otvorenim prelomom potkolenice. Uspeh u lečenju otvorenih preloma potkolenice zavisi kako od stepena težine povrede, opštег stanja bolesnika i udruženih povreda, tako i od primenjene metode lečenja<sup>8</sup>.

Cilj našeg rada bio je prikažemo rezultate lečenja otvorenih preloma potkolenice primarnom obradom rane otvorenenog preloma i spoljnog skeletnom fiksacijom.

## Metode

Izvršena je analiza rezultata lečenja bolesnika sa otvorenim prelomom potkolenice koji su lečeni u Klinici za ortopediju i traumatologiju Kliničkog centra u Nišu. U periodu

od 1.1.2000. do 31.12.2005. godine operativno je lečeno 107 bolesnika sa otvorenim prelomom potkolenice. Analiza rezultata lečenja sprovedena je kod 96 bolesnika. Bolesnici su praćeni od 14 do 18 meseci nakon hirurškog lečenja. U analizi rezultata lečenja nije uključeno 11 povređenih, jer su nastavili lečenje u matičnim zdravstvenim ustanovama.

Pri analizi otvorenih preloma korišćena je klasifikacija koju su dali Gustilo i sar.<sup>9</sup> 1984. godine.

Svi bolesnici su hirurški zbrinuti u vremenskom periodu do 24 sata od povređivanja. Kod 95 ispitanika nakon obilnog ispiranja i primarne obrade rane otvorenog preloma, fragmenti prelomljene kosti tibije nakon repozicije stabilizovani su spoljnjim fiksatorom Mitković firme Taffix. Rana otvorenog preloma primarno je ostavljana otvorena, a zatvarana je primarno odložnim šavom kada je bilo sigurno da nema znakova infekcije (najčešće posle četiri dana od operacije), sekundarnim šavom ili nekom od metoda plastične hirurgije (fascio-kutani režanj, mikrovaskularni transplantat itd.) u зависnosti od obima mekotkivnog defekta. Kod jednog bolesnika sa otvorenim prelomom III C stepena, zbog teškog oštećenja neurovaskularnih elemenata potkolenice, koji nisu mogli da budu rekonstruisani, urađena je primarna potkolena amputacija.

Kod povređenih odmah po prijemu ordinirana je antibiotička terapija, i to cefalosporinom III ili IV generacije u kombinaciji sa aminoglikozidnim antibiotikom (gentamicin ili amikacin). Kod izuzetno zaprljanih rana, posebno poljoprivrednim zemljištem, kada postoji opasnost od kontaminacije rane uzročnikom gasne gangrene, pored ovih antibiotika ordiniran je i kristalni penicilin u dozi od 4–6 miliona IJ na 6 sati, a u nedostatku kristalnog penicilina ordiniran je klindamicin. Kod svih bolesnika data je antitetanusna zaštita prema protokolu.

Analizirano je vreme zarastanja i postoperativne komplikacije.

Postoperativne komplikacije (mekotkivna infekcija oko klinova spoljnog fiksatora, infekcija mekih tkiva u predelu rane, koštana infekcija oko klina, hronični osteitis, pseudoartroza, zarastanje preloma u lošoj poziciji i amputacija) analizirani su za svaki stepen otvorenih preloma.

## Rezultati

U analiziranoj grupi bilo je 74 (77,08%) osoba muškog pola i 22 (22,92%) osobe ženskog pola. Distribucija ispitanika prema uzrastu i polu prikazana je u tabeli 1. Najmlađi

**Tabela 1**

### Distribucija ispitanika prema uzrastu i polu

| Uzrast (god.) | Pol | muški [broj (%)] | ženski [broj (%)] | Ukupno [broj (%)] |
|---------------|-----|------------------|-------------------|-------------------|
| do 20         |     | 4 (4,17%)        | 2 (2,08%)         | 6 (6,25%)         |
| 21–30         |     | 20 (20,83%)      | 1 (1,04%)         | 21 (21,88%)       |
| 31–40         |     | 8 (8,33%)        | 4 (4,17%)         | 12 (12,50%)       |
| 41–50         |     | 14 (14,58%)      | 5 (5,21%)         | 19 (19,79%)       |
| 51–60         |     | 14 (14,58%)      | 6 (6,25%)         | 20 (20,83%)       |
| 61–70         |     | 7 (7,29%)        | 1 (1,04%)         | 8 (8,33%)         |
| Preko 70      |     | 7 (7,29%)        | 3 (3,13%)         | 10 (10,42%)       |
| Ukupno        |     | 74 (77,08%)      | 22 (22,92%)       | 96 (100%)         |

ispitanik imao je 17 godina, a najstariji 79 godine. Prosečna starost ispitanika iznosila je 47,3 godine.

Analizirajući etiološki faktor povredivanja, utvrdili smo da je najveći broj ispitanika (62 ili 64,58%) povređen u saobraćajnoj nesreći, dok je 17 (17,71%) ispitanika povređeno pri obavljanju poljoprivrednih poslova. Slučajni pad kao uzrok otvorenog preloma potkolenice registrovan je kod 15 (15,63%) ispitanika, dok je kod dva (2,08%) bolesnika uzrok otvorenog preloma potkolenice ranjavanje iz vatrenog oružja.

Klasifikacija otvorenih preloma potkolenice po Gustila i sar.<sup>9</sup> prikazana je u tabeli 2. U analiziranoj grupi bilo je 16 (16,66%) kominutivnih preloma, četiri (4,17%) segmentna i dva (2,08%) preloma sa koštanim defektom.

Analizirajući postoperativne komplikacije nakon otvorenih preloma potkolenice, primarne obrade rane i spoljne skeletne fiksacije utvrdili smo da je kod 73 (76,04%) ispita-



Sl. 3 – A) Rendgenski snimak u antero-posteriornoj projekciji potkolenice nakon zarastanja preloma;  
B) stanje potkolenice po završenom lečenju

Tabela 2

**Klasifikacija otvorenih preloma potkolenice**

| Pol               | Prelom I stepena | Prelom II stepena | Prelom III A stepena | Prelom III B stepena | Prelom III C stepena | Ukupno     |
|-------------------|------------------|-------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------|
| Muški [broj (%)]  | 20 (20,83%)      | 25 (26,04%)       | 22 (22,92%)          | 5 (5,21%)            | 2 (2,08%)            | 74 (77,08) |
| Ženski [broj (%)] | 10 (10,42%)      | 6 (6,25%)         | 3 (3,13%)            | 3 (3,13%)            | //                   | 22 (21,92) |
| Ukupno            | 30 (31,25%)      | 31 (32,29%)       | 25 (26,05%)          | 8 (8,33%)            | 2 (2,08%)            | 96 (100)   |

nika došlo do zarastanja preloma bez težih komplikacija (osteitisa, pseudoartoza, zarastanja preloma u lošoj poziciji i amputacije) (slike 1–3).



Sl. 1 – Rendgenski snimak otvorenog preloma potkolenice u antero-posteriornoj i latero-medijalnoj projekciji



Sl. 2 – A) Otvoreni prelom potkolenice nakon primarne obrade rane i spoljne skeletne fiksacije;  
B) defekt kožnog omotača rešen postepenim privlačenjem pomoću dve Kiršnerove igle ušivene za ivice kože rane (improvizacija autora) otvorenog prelome. Nakon toga, kožni omotač zatvoren sekundarnim šavom.

U ovoj grupi nije bilo većeg osovinskog deformiteta (*virus-valgus* angulacija do 5 stepeni, antero-posteriorna angulacija do 10 stepeni) i skraćenja tibije većeg od 1 cm. Prosečno vreme zarastanja preloma iznosilo je 21 (14–36) nedelju.

Lakše komplikacije, mekotkivna infekcija oko klinova spoljnog fiksatora, registrovana je kod devet (9,38%), dok se infekcija mekih tkiva u predelu rane razvila kod šest (6,25%) bolesnika. Mekotkivna infekcija oko klinova spoljnog fiksatora i mekotkivna infekcija u predelu rane uspešno su lečene svakodnevnim previjanjem, odgovarajućim naknadnim hirurškim obradama i intravenoznom antibiotskom terapijom prema antibiogramu.

Koštana infekcija oko klinova spoljnog fiksatora registrovana je kod jednog (1,04%) bolesnika. Osteitis tibije, kao jedna od najtežih komplikacija otvorenih preloma, registrovan je kod osam (8,33%) bolesnika. Kod devet (9,38%) bolesnika došlo je do nezarastanja preloma i formiranja pseudoartoze. Zarastanje preloma u lošoj poziciji registrovano je kod tri (3,13%) bolesnika. Kod dva (2,08%) bolesnika urađena je potkolena amputacija. Komplikacije nakon lečenja otvorenih preloma potkolenice prikazane su u tabeli 3.

Kod jednog (1,04%) bolesnika sa otvorenim prelomom potkolenice IIIA stepena došlo je do razvoja osteitisa oko klinova spoljnog fiksatora. U daljem toku lečenja došlo je do preloma dijafize tibije na mestu plasiranog klinova i infekcije koštanog tkiva. Spoljni skeletni fiksator skinut je i lečenje nastavljeno nehirurški standardnom imobilizacijom. Prelom je zarastao sa valgusnim deformitetom potkolenice većim od 10 stepeni.

Osteitis tibije, kao jedna od najtežih komplikacija otvorenih preloma, registrovan je kod osam (8,33%) bolesnika. Do razvoja osteitisa tibije došlo je kod jednog otvorenog preloma II stepena, četiri preloma IIIA stepena i tri preloma IIIB stepena.

**Komplikacije nakon lečenja otvorenih preloma potkolenice\*****Tabela 3**

| Komplikacije                         | Tip preloma (stepen) |           |           |           |           | Ukupno   |
|--------------------------------------|----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
|                                      | I                    | II        | IIIA      | IIIB      | IIIC      |          |
| Mekotkivna infekcija oko klinova     | 2 (2,08%)            | 3 (3,13%) | 3 (3,13%) | 1 (1,04%) | /         | 9 (9,38) |
| Infekcija mekih tkiva u predelu rane | /                    | 2 (2,08%) | 3 (3,13%) | 1 (1,04%) | /         | 6 (6,25) |
| Koštana infekcija oko klina          | /                    | /         | 1 (1,04%) | /         | /         | 1 (1,04) |
| Osteitis                             | /                    | 1 (1,04%) | 4 (4,17%) | 3 (3,13%) | /         | 8 (8,33) |
| Pseudoartoza                         | 1 (1,04%)            | 2 (2,08%) | 3 (3,13%) | 2 (2,08%) | 1 (1,04%) | 9 (9,38) |
| Zarastanje preloma u lošoj poziciji  | /                    | 1 (1,04%) | 2 (2,08%) | /         | /         | 3 (3,13) |
| Amputacija                           | /                    | /         | /         | 1 (1,04%) | 1 (1,04%) | 2 (2,08) |

\*Rezultati su prikazani kao broj (%) ispitanika

Kod devet (9,38%) bolesnika došlo je do nezarastanja preloma i formiranja pseudoartoze. Do nezarastanja otvorenog preloma i razvoja pseudoartoze došlo je kod jednog otvorenog preloma I stepena, dva preloma II stepena, tri preloma IIIA stepena, dva preloma IIIB stepena i jednog preloma IIIC stepena. Kod dva preloma do nezarastanja došlo je zbog primarnog koštanog defekta, dok je kod sedam preloma došlo do razvoja hipertrofične pseudoartoze. Sanacija preloma kod dva bolesnika sa hipertrofičnom pseudoartrozom postignuta je naknadnim plasiranjem kompresivnog-distracionog spoljnog fiksatora tipa Mitković. Kod dva bolesnika do zarastanja došlo je nakon obrade pseudoartrotičnog žarišta, spongioplastike i plasiranja navedenog kompresivno-distrakcionog aparata. Kod tri bolesnika sa pseudoartrozom tibije došlo je do zarastanja nakon primene aparata po Ilizarovu. Kod preloma, kod kojih nije došlo do zarastanja usled primarnog koštanog defekta, zarastanje je postignuto u jednom slučaju spongioplastikom, a u drugom metodom distrakcione osteogeneze primenom rekonstruktivnog spoljnog skeletnog fiksatora tipa Mitković.

Kod tri (3,13%) bolesnika sa otvorenim prelomom došlo je do zarastanja u lošoj poziciji sa valgusom potkolenice većim od 10 stepeni. Kod dva bolesnika urađena je korektivna osteotomija i spoljna fiksacija.

Kod dva (2,08%) bolesnika urađena je potkolena amputacija. Kod jednog od njih amputacija je izvršena zbog zahvaćenosti velikog segmenta kosti infekcijom nakon otvorenog preloma IIIA stepena. Posle amputacije, zbog lošeg opšteg stanja bolesnika, dugogodišnjeg dijabetičara, došlo je do smrtnog ishoda. Kod drugog bolesnika sa otvorenim prelomom IIIC stepena urađena je primarna potkolena amputacija zbog nemogućnosti rekonstrukcije magistralnih krvnih sudova potkolenice.

## Diskusija

Potkolenica zbog svoje eksponiranosti u lokomotorom sistemu čoveka najčešće je izložena povređivanju, a otvoreni prelomi potkolenice spadaju u grupu najčešćih otvorenih preloma<sup>10</sup>. Otvoreni prelomi potkolenice najčešće nastaju u saobraćajnim nesrećama pod dejstvom snažne, kinetičke sile ili u industrijskom traumatizmu i poljoprivredi. Oni su česti kod saobraćajnih povreda pešaka i indirektnog mehanizma,

kao kod skijaša, kada zbog torzije potkolenice dolazi do probijanja koštanih fragmenata prema napred<sup>2,11</sup>.

Zbog komunikacije žarišta preloma sa spoljnom sredinom, svi otvoreni prelomi smatraju se primarno kontaminiranim. Postoji više klasifikacija otvorenih preloma. Iz praktičnih razloga najprihvatljivija je klasifikacija po Gustilu i sar.<sup>9,12</sup>. Ona se bazira na jačini sile koja je dovela do preloma i oštećenju mekih tkiva potkolenog segmenta.

Otvoreni prelomi potkolenice zahtevaju neodložno hirurško lečenje, čim stanje bolesnika to dozvoli<sup>11</sup>. Vrednost primene hirurške obrade u okivru prvih šest sati od povrede u cilju smanjenja infekcije potvrđuju studije iz 1995. godine Kindsfatera i Jonassena<sup>13</sup> i Kredera i Armstronga<sup>14</sup>. Međutim, druge savremene studije dovele su u pitanje vrednost pravila „šest sati“. Bednar i Parikh<sup>15</sup> i Spencer i sar.<sup>16</sup> nisu našli značajnu statističku razliku u procentu infekcije kod otvorenih preloma hirurški lečenih pre i šest sati posle povređivanja.

Rana intravenska antibiotska terapija kod otvorenih preloma potkolenice praćena je smanjenjem procenta komplikacija usled infekcija i treba je započeti odmah po prijemu povredenog<sup>17</sup>. Cefazolin koji pokriva gram-pozitivnu bakterijsku floru potrebno je da se ordinira kod svih otvorenih preloma. Aminoglikozidi koji pokrivaju gram-negativnu floru neophodni su kod otvorenih preloma sa većim mekotkivnim povredama i masivnom kontaminacijom. Penicilin koji pokriva anaerobe i neophodan je kada postoji mogućnost kontaminacije rane anaerobima (*Clostridium perfringens*) što je čest slučaj kod otvorenih preloma nastalih tokom poljoprivrednih aktivnosti. Antibotska terapija nastavlja se 48 do 76 sati kod otvorenih preloma I i II stepena, dok se kod otvorenih preloma III stepena može produžiti do 120 sati nakon otvorenog preloma i primarne hirurške obrade<sup>11</sup>.

Primarna hirurška obrada bitan je faktor u prevenciji osteitis-a, gasne infekcije i tetanusa<sup>5</sup>. Pre hirurške obrade otvorenog preloma potkolenice neophodno je izvršiti obilno ispiranje rane fiziološkim rastvorom i hidrogenom te odstraniti sva strana tela iz rane – zemlju, delove odeeće i obuće. Za ispiranje rane otvorenog preloma potkolenice, nekada je potrebno utrošiti i preko deset litara tečnosti<sup>11</sup>. Pre ispiranja rane potrebno je obavezno uzeti bris radi identifikacije patogenih uzročnika i određivanja njihove osjetljivosti na antibiotike. Primarna obrada rane podrazumeva isecanje oštećenih

delova kože, potkožnog masnog tkiva, fascije, i mišića do u zdravo i odstranjenja sitnih deperiostiranih koštanih fragmagenta<sup>6</sup>. Nekrotično mišićno tkivo predstavlja dobru podlogu kako za anaerobne tako i za aerobne mikroorganizme. Hiruršku obradu otvorenog preloma možemo ponoviti nakon 24, odnosno 48 sati sa ciljem da se odstrane nekrotična tkiva koja su se naknadno demarkirala u tom periodu. Adekvatna primarna obrada rane otvorenog preloma predstavlja veoma bitnu kariku u prevenciji duboke koštane infekcije i spašavanju ekstremiteta<sup>4</sup>.

Spoljna skeletna fiksacija predstavlja standardnu metodu za stabilizaciju svih otvorenih preloma potkoljenice sem otvorenih preloma I stepena<sup>18</sup>. Danas je u savremenoj traumatologiji sve više popularna primarna intramedularna fiksacija otvorenih preloma I, II i IIIA stepena uz dobru primarnu hiruršku obradu<sup>19-21</sup>. Uloga intramedularne fiksacije kod otvorenih preloma IIIB stepena i dalje predstavlja kontraverzu. Alternativna metoda u lečenju težkih otvorenih preloma predstavlja i odložena intramedularna fiksacija nakon primarne spoljne skeletne fiksacije<sup>6</sup>.

Spoljna skeletna fiksacija obezbeđuje dobre biomehaničke uslove za zarastanje otvorenog preloma potkoljenice, omogućava dobar pristup i negu rane i ne ometa pokrete u kolenom i skočnom zglobu. Problemi koji se sreću kod ove metode su česta mekotkivna i koštana infekcija oko klinova (pogotovo kod nošenja aparata duže od 6 meseci), veći procenat nezarastanja i zarastanja preloma u lošoj poziciji<sup>6, 8, 18, 22</sup>.

Edwards i sar.<sup>23</sup> u seriji od 171 otvorenog preloma lečenog spoljnom skeletnom fiksacijom registrovali su 50 (29,24%) mekotkivnih infekcija oko klinova i četiri (2,33%) slučaja razvoja lokalnog osteitisa oko klinova spoljnog fiksatora. Marsh i sar.<sup>24</sup> u seriji od 101 otvorenog preloma tibije lečenog spoljnim fiksatorom registrovali su 39 (38,61%) komplikacija vezanih za klinove aparata spoljnog fiksatora od kojih je 10 zahtevalo zamenu, a i u isto vreme oni navode nizak procenat duboke koštane infekcije od 6% u predelu preloma. Naši rezultati pokazuju manji procenat infekcija oko klinova spoljnog skeletnog fiksatora koji iznosi 9,38%, dok je procenat duboke koštane infekcije sličan podacima u svetskoj literaturi i iznosi 6,25%.

Tornetta i sar.<sup>25</sup> u prospektivnoj, randomizovanoj kontrolisanoj studiji poredili su rezultate fiksacije bez rimonjanja i spoljne skeletne fiksacije u lečenju otvorenih preloma tibije IIB stepena i istakli postoperativne duboke infekcije i nezarastanja preloma. Henley i sar.<sup>26</sup> takođe, poredili su rezultate spoljne skeletne fiksacije i intramedularne fiksacije za otvorene prelome tibije II, IIIA i IIIB stepena na većoj seriji i registrovali su manji procenat infekcije nakon intramedularne fiksacije (7%) u odnosu na spoljnu fiksaciju (11%). Nije bilo značajne statističke razlike u vremenu zarastanja.

Dobri rezultati u lečenju otvorenih preloma postižu se i odloženom intramedularnom fiksacijom nakon deset do osamnest dana od primarne spoljne fiksacije i inicijalnog hi-

rurškog lečenja mekih tkiva. Blachut i sar.<sup>27</sup> su uveli protokol rane odložene intramedularne fiksacije, 17 dana nakon primarne spoljne fiksacije. Dobijeni su odlični rezultati (zarastanje je postignuto kod 95% bolesnika) bez visokog процента infekcije (razvoj osteitisa imalo je 5% bolesnika). Mnoge komplikacije uključujući infekciju oko klinova, nezarastanje i zarastanje u lošoj poziciji izbegnute su ovom strategijom. U našoj seriji zarastanja preloma u lošoj poziciji bilo je 3,13%, dok je pseudoartroza nakon spoljne skeletne fiksacije bilo 9,38%.

Ukoliko postoji defekt koštanog tkiva koji je nastao dejstvom jake kinetičke sile, on se nadoknađuje osteoplastikom sa kriste ilične kosti ili drugih delova tela. Pored osteoplastike danas se primenjuje i metoda distrakcione osteogeneze koja podrazumeva presecanje dijafize tibije u metafiznom području i spuštanje kosti u zonu defekta. Pri primeni ove tehnike koristi se najčešće aparat po Ilizarovu ili kombinacija intermedijalnog klini i spoljnog fiksatora<sup>28, 29</sup>.

Rana otvorenog preloma ne zatvara se primarno, već se ostavlja otvorena i zatvara se kada je potpuno sigurno da nema znakova infekcije. Rana se zatvara sekundarnim šavom ili nekom od metoda plastične hirurgije u zavisnosti od obima mekotkivnog defekta (fascio-kutani režanj, mikrovaskularni transplantat itd.). Savremeni stavovi ortopedске hirurgije su što ranije zatvaranje rane, ali uz neophodnu dobru primarnu hiruršku obradu<sup>30</sup>. Caudle i Stern<sup>31</sup> ističu da rana agresivna rekonstrukcija mekih tkiva u prvih sedam dana od povrede radi pokrivanja eksponirane kosti kod otvorenih preloma III stepena značajno redukuje rizik od infekcije, nezarastanja preloma i preteće amputacije.

Savremene kliničke studije ističu uspeh ranog profilaktičkog koštanog graftovanja i upotrebu rekombinantnog humanog koštanog morfogenog proteina 2 (rhBMP-2) kao dodatnu terapiju u lečenju otvorenih preloma potkoljenice<sup>6</sup>. Trabusly i sar.<sup>32</sup> u svojoj prospektivnoj studiji sprovedenoj na 45 bolesnika sa otvorenim prelomom IIIB stepena istakli su da koštano graftovanje u periodu između 8 i 12 nedelja nakon povredivanja dovodi do bržeg koštanog zarastanja. Swionkowski i sar.<sup>33</sup> u svojoj najnovijoj kliničkoj studiji istakli su da bolesnici lečeni sa rhBMP-2 imaju brže vreme zarastanja, manji procenat komplikacija (infekcija, nezarastanje) i značajno smanjenje potrebe za sekundarnom hirurškom intervencijom.

### Zaključak

Otvoreni prelomi potkoljenice spadaju u grupu najtežih preloma potkoljenog segmenta, jer je njihovo lečenje često praćeno teškim komplikacijama (duboka koštana infekcija – osteitis, nezarastanje i pseudoartroza). Primarna obrada rane otvorenog preloma potkoljenice, spoljna skeletna fiksacija, antibiotska i antitetanusna zaštita predstavljaju bazne elemente u spašavanju i funkcionalnom oporavku potkoljenog segmenta.

## LITERATURA

1. Butković I. Tibial fractures. In: Banović D, editor. Traumatology of bone-joint system. Belgrade: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1998. p. 39–46. (Serbian)
2. Golubović Z. Treatment of open tibial fractures. Belgrade: Zadužbina Andrejević; 1997. (Serbian)
3. Golubović Z, Mitković M, Maksimović M. Retrospective analysis of postoperative infections frequency after open fracture internal fixation treatment. *Acta Orthop Jugosl* 1995; 26(Suppl 1): 211–3.
4. Chapman MW, Olson SA. Open fractures. In: Rockwood CA, Green DP, Bucholz RW, Heckman JD, editors. Rockwood and Green's Fractures in Adults. Fractures in adults. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 305–52.
5. Court-Brown CM, McQueen MM, Quaba AA, Christie J. Locked intramedullary nailing of open tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br* 1991; 73(6): 959–64.
6. Okike K, Bhattacharya T. Trends in the management of open fractures. A critical analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88(12): 2739–48.
7. Bosse MJ, MacKenzie EJ, Kellam JF, Burgess AR, Webb LX, Swiontkowski MF, et al. An analysis of outcomes of reconstruction or amputation after leg-threatening injuries. *N Engl J Med* 2002; 347(24): 1924–31.
8. Mitković M. Onter fixation in traumatology. Niš: Prosveta; 1992. (Serbian)
9. Gustilo RB, Mendoza RM, Williams DN. Problems in the management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures. *J Trauma* 1984; 24(8): 742–6.
10. Clancey GJ, Hansen ST Jr. Open fractures of the tibia: a review of one hundred and two cases. *J Bone Joint Surg Am* 1978; 60(1): 118–22.
11. Olson SA. Instructional Course Lectures. The American Academy of Orthopaedic Surgeons. Open fractures of the tibial shaft. Current treatment. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78(9): 1428–37.
12. Gustilo RB, Anderson JT. Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses. *J Bone Joint Surg Am* 1976; 58(4): 453–8.
13. Kindsvater K, Jonassen EA. Osteomyelitis in grade II and III open tibia fractures with late debridement. *J Orthop Trauma* 1995; 9(2): 121–7.
14. Kreder HJ, Armstrong P. A review of open tibia fractures in children. *J Pediatr Orthop* 1995; 15(4): 482–8.
15. Bednar DA, Parikh J. Effect of time delay from injury to primary management on the incidence of deep infection after open fractures of the lower extremities caused by blunt trauma in adults. *J Orthop Trauma* 1993; 7(6): 532–5.
16. Spencer J, Smith A, Woods D. The effect of time delay on infection in open long-bone fractures: a 5-year prospective audit from a district general hospital. *Ann R Coll Surg Engl* 2004; 86(2): 108–12.
17. Patzakis MJ, Harvey JP Jr, Inler D. The role of antibiotics in the management of open fractures. *J Bone Joint Surg Am* 1974; 56(3): 532–41.
18. Behrens F, Searls K. External fixation of the tibia. Basic concepts and prospective evaluation. *J Bone Joint Surg Br* 1986; 68(2): 246–54.
19. Chapman MW. The role of intramedullary fixation in open fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1986; (212): 26–34.
20. Harvey FJ, Hodgkinson AH, Harvey PM. Intramedullary nailing in the treatment of open fractures of the tibia and fibula. *J Bone Joint Surg Am* 1975; 57(7): 909–15.
21. Keating JF, O'Brien PJ, Blachut PA, Meek RN, Broekhuysen HM. Locking intramedullary nailing with and without reaming for open fractures of the tibial shaft. A prospective, randomized study. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79(3): 334–41.
22. Mitković M, Bumbařířević M, Golubović Z, Mičić I, Mladenović D, Milenković S, et al. New concept in external fixation. *Acta Chir Jugosl* 2005; 52(2): 107–11.
23. Edwards CC, Simmons SC, Browner BD, Weigel MC. Severe open tibial fractures. Results treating 202 injuries with external fixation. *Clin Orthop Relat Res* 1988; (230): 98–115.
24. Marsh JL, Nepola JV, Wuest TK, Osteen D, Cox K, Oppenheim W. Unilateral external fixation until healing with the dynamic axial fixator for severe open tibial fractures. *J Orthop Trauma* 1991; 5(3): 341–8.
25. Tornetta P 3rd, Bergman M, Watnik N, Berkowitz G, Steuer J. Treatment of grade-IIIb open tibial fractures. A prospective randomised comparison of external fixation and non-reamed locked nailing. *J Bone Joint Surg Br* 1994; 76(1): 13–9.
26. Henley MB, Chapman JR, Agel J. Treatment of type II and IIIA open fractures of tibial shaft: a prospective comparison of unreamed interlocking intramedullary nails and half-pin external fixators. *J Orthop Trauma (United State)* 1998; 12: 1–7.
27. Blachut PA, Meek RN, O'Brien PJ. External fixation and delayed intramedullary nailing of open fractures of the tibial shaft. A sequential protocol. *J Bone Joint Surg Am* 1990; 72(5): 729–35.
28. Dendrinos GK, Kontos S, Lyritis E. Use of the Ilizarov technique for treatment of non-union of the tibia associated with infection. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77(6): 835–46.
29. Koçaoğlu M, Eralp L, Rashid HU, Sen C, Bilsel K. Reconstruction of segmental bone defects due to chronic osteomyelitis with use of an external fixator and an intramedullary nail. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88(10): 2137–45.
30. Fischer MD, Gustilo RB, Varecka TF. The timing of flap coverage, bone-grafting, and intramedullary nailing in patients who have a fracture of the tibial shaft with extensive soft-tissue injury. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73(9): 1316–22.
31. Caudle RJ, Stern PJ. Severe open fractures of the tibia. *J Bone Joint Surg Am* 1987; 69(6): 801–7.
32. Trabulsi PP, Kerley SM, Hoffman WY. A prospective study of early soft tissue coverage of grade IIIB tibial fractures. *J Trauma* 1994; 36(5): 661–8.
33. Swiontkowski MF, Aro HT, Donell S, Esterhai JL, Goulet J, Jones A, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 in open tibial fractures. A subgroup analysis of data combined from two prospective randomized studies. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88(6): 1258–65.

Rad je primljen 7. IX 2007.



## Zastupljenost i karakteristike polipa endometrijuma kod bolesnica sa patološkim uterusnim krvarenjem

Prevalence and characteristics of endometrial polyps in patients with abnormal uterine bleeding

Biljana Đorđević\*, Jelena Milošević†, Zorica Stanojević‡

Medicinski fakultet, \*Institut za patologiju, Niš; Klinički centar,

†Klinika za ginekologiju i akušerstvo, ‡Klinika za onkologiju, Niš

### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Zastupljenost polipa endometrijuma (PE) u opštoj populaciji žena iznosi oko 24%. Patološko uterusno krvarenje čest je simptom PE. Cilj rada bio je da se utvrde zastupljenost i karakteristike PE kod bolesnica sa patološkim uterusnim krvarenjem. **Metode.** Zastupljenost i karakteristike PE ispitivane su kod 961 bolesnice sa patološkim uterusnim krvarenjem koje su bile podvrgnute dilataciji grličice materice i kiretaži endometrijuma u periodu od januara do decembra 2006. godine. Na osnovu patohistoloških karakteristika PE (prisustvo atipične hiperplazije ili karcinoma endometrijuma), bolesnice su bile podeljene u dve grupe: grupa A – bolesnice koje su imale PE i PE sa hiperplazijom bez atipije ( $n = 204$ ) i grupa B – bolesnice koje su imale PE sa atipičnom hiperplazijom i PE sa karcinomom ( $n = 7$ ). **Rezultati.** Nađen je PE kod 211 bolesnica (21,95%) sa patološkim uterusnim krvarenjem. Patohistološki, bilo je 175 PE (82,94%), 29 (13,74%) PE sa hiperplazijom bez atipije, 5 (2,37%) PE sa atipičnom hiperplazijom i 2 (0,95%) PE sa karcinomom endometrijuma. Nasuprot bolesnicama sa PE i PE sa hiperplazijom bez atipije (grupa A), bolesnice koje su imale PE sa atipičnom hiperplazijom i PE sa karcinomom (grupa B) bile su značajno starije ( $p < 0,05$ ), značajno češće u periodu postmenopauze ( $p < 0,05$ ) i značajno češće su imale arterijsku hipertenziju ( $p < 0,05$ ). **Zaključak.** Zastupljenost PE kod bolesnica sa patološkim uterusnim krvarenjem prema našim podacima iznosi 21,95%. Atipična hiperplazija i karcinom endometrijuma retko su lokalizovani u polipu. Starije životno doba, period postmenopauze i arterijska hipertenzija povećavaju rizik nastanka premalignih i malignih promena u polipu endometrijuma.

### Ključne reči:

metroragija; menopauza; endometrijum, neoplazme; endometrijum, hiperplazija; polipi; prevalenca.

### Abstract

**Background/Aim.** The prevalence of endometrial polyps (EPs) in the general female population is about 24%. Abnormal uterine bleeding is frequently the presenting symptom of EPs. The aim of this study was to determine the prevalence and characteristics of EPs in patients with abnormal uterine bleeding. **Methods.** The prevalence and characteristics of EPs were investigated in 961 patients with abnormal uterine bleeding who underwent dilatation and curettage between January and December 2006. Regarding histopathological features of EPs (presence of atypical hyperplasia or endometrial carcinoma), patients were divided into two groups: group A – patients who had EPs and EPs with hyperplasia without atypia ( $n = 204$ ) and group B – patients who had EPs with atypical hyperplasia and EPs with carcinoma ( $n = 7$ ). **Results.** In 211 (21.94%) patients EPs were found with abnormal uterine bleeding. Histopathologically, there were 175 (82.94%) EPs, 29 (13.74%) EPs with hyperplasia without atypia, 5 (2.37%) EPs with atypical hyperplasia, and 2 (0.95%) EPs with endometrial carcinoma. Contrary to the patients with EPs and EPs with hyperplasia without atypia (group A), patients who had EPs with atypical hyperplasia and EPs with carcinoma (group B) were older ( $p < 0.05$ ), and more commonly postmenopausal ( $p < 0.05$ ) and with hypertension ( $p < 0.05$ ), all of statistical significance. **Conclusion.** The prevalence of endometrial polyps in patients with abnormal uterine bleeding according to our data was 21.95%. Atypical hyperplasia and endometrial carcinoma were rarely confined to a polyp. Older age, postmenopausal period and hypertension may increase the risk of premalignant and malignant changes in endometrial polyps.

### Key words:

metrorrhagia; menopause; endometrial neoplasms; endometrial hyperplasia; polyps; prevalence.

## Uvod

Polip endometrijuma (PE) je benigna lokalizovana proliferacija žlezda i strome endometrijuma pokrivena epitelom koja se projektuje iznad ravni okolne sluzokože<sup>1</sup>. Polip nastaje usled fokalne proliferacije bazalnog sloja endometrijuma, a u osnovi PE obično se nalaze krvni sudovi zadebljanog zida<sup>1</sup>. Većina PE se javlja u fundusu uterusa, a za endometrijum vezuje ih široka osnova (sesilni polip) ili peteljk različite dužine i debljine (pedunkulusni polip)<sup>1</sup>. Polipi su različite veličine od diskretnih izraštaja endometrijuma do velikih masa koje ispunjavaju čitavu duplju materice. Distalni deo PE može da dopre do kanala grlića materice i vagine.

Prema podacima, PE su česti i obično se javljaju kod žena u perimenopauzi, a pre menarhe izuzetno su retki<sup>1-5</sup>. Procenjena zastupljenost PE u opštoj populaciji žena iznosi oko 24%, a kod 20% bolesnica polipi su multipli<sup>1</sup>. Kod simptomatskih PE vodeći klinički simptom je patološko uterusno krvarenje<sup>6</sup>.

Smatra se da PE nastaje kao posledica estrogene stimulacije sluzokože materice i nejednakne osetljivosti pojedinih delova endometrijuma na delovanje estrogena<sup>1</sup>. Pod dejstvom steroidnih hormona estrogena i progesterona funkcionalni polipi pokazuju ciklične promene svojstvene normalnom endometrijumu<sup>1</sup>. Atrofični polipi javljaju se kod žena u postmenopauzi i prepostavlja se da nastaju kao rezultat regresije hiperplastičnih i funkcionalnih PE<sup>1</sup>.

U polipu mogu da se razviju različiti tipovi hiperplazije i karcinoma endometrijuma<sup>1-3</sup>. Prema podacima, zastupljenost PE sa malignim tumorom je 0–13%, a 12–34% bolesnica sa karcinomom endometrijuma istovremeno ima i PE<sup>1,2,7</sup>. S obzirom na to da polip odražava sklonost endometrijuma ka razvoju proliferativnih lezija, smatra se da bolesnice sa PE imaju povećan rizik od nastanka karcinoma endometrijuma<sup>1</sup>.

Cilj rada bio je da se utvrde zastupljenost i karakteristike PE kod bolesnica sa patološkim uterusnim krvarenjem.

## Metode

Retrospektivno istraživanje je sprovedeno kod 961 bolesnica sa patološkim uterusnim krvarenjem koje su bile povrgnute dilataciji grlića materice i eksplorativnoj kiretaži endometrijuma u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra u Nišu u periodu od januara do decembra 2006. godine. Od ukupno 961 bolesnica 211 je imalo PE.

Patološko uterusno krvarenje kod bolesnica definisano je kao svako krvarenje koje ne odgovara menstrualnom krv-

renju ili kao uterusno krvarenje nakon jedne godine od menopauze.

Bolesnice starije od 45 godina i sa periodom amenoreje od najmanje 12 meseci svrstane su u grupu bolesnica u postmenopauzi, dok su ostale bolesnice svrstane u grupu bolesnica u premenopauzi.

Pored pripadnosti fiziološkom periodu u odnosu na menopauzu, u koji su bolesnice sa PE svrstane, analizirani su i klinički podaci koji se odnose na godine starosti i prisustvo dijabetes melitus a i arterijske hipertenzije (dijastolni pritisak > 90 mmHg i ili sistolni pritisak > 140 mmHg).

Patohistološka analiza rutinski obrađenih uzoraka kiretmana obojenih standardnom hematoxilin-eozin metodom urađena je u Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu.

Patohistološki nalazi bolesnica klasifikovani su kao: PE, PE sa hiperplazijom bez atipije (simpleks ili kompleksna), PE sa atipičnom hiperplazijom (simpleks ili kompleksna) i PE sa karcinomom. Kod svih bolesnica hiperplazija i karcinom bili su lokalizovani isključivo u PE i nisu se nalažili u okolnom endometrijumu.

Patohistološka klasifikacija hiperplazije i karcinoma endometrijuma vršena je prema kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije<sup>8</sup>.

Na osnovu patohistoloških karakteristika PE (prisustvo atipične hiperplazije ili karcinoma endometrijuma), sve bolesnice bile su podjeljene u dve grupe: grupa A – bolesnice kod kojih je nađen PE i PE sa hiperplazijom bez atipije (n = 204) i grupa B – bolesnice kod kojih je nađen PE sa atipičnom hiperplazijom i PE sa karcinomom (n = 7).

Za statističku obradu podataka korišćeni su programi Excel 2000 i Statistica 5. Dobijeni rezultati predstavljeni su kao aritmetička sredina  $\bar{x}$ , standardna devijacija (SD), interval varijacije (minimum-maksimum) i indeks strukture (%). Procena značajnosti utvrđenih razlika za numerička obeležja vršena je Studentovim t testom, a za atributivna obeležja Fišerovim testom egzaktne verovatnoće. Razlike su smatrane značajnim za vrednost  $p < 0,05$ .

## Rezultati

Analizirani su patohistološki nalazi kiretmana 961 bolesnica sa patološkim uterusnim krvarenjem. Od ukupno 961 bolesnica 211 (21,95%) imalo je PE. U tabeli 1 prikazane su kliničke karakteristike bolesnika sa PE. Bolesnica sa PE imale su prosečno  $49,84 \pm 11,39$  godina. Najmlađa bolesnica imala je 18 godina, a najstarija 83 godine. U odnosu na status

Tabela 1

### Karakteristike bolesnika sa polipom endometrijuma

| Karakteristika                                    | Vrednosti                    |
|---|------------------------------|
| Ukupan broj                                       | 211                          |
| Životno doba (godine)                             | $49,84 \pm 11,39$<br>(18–83) |
| $\bar{x} \pm SD$<br>(min.–max.)                   |                              |
| Fiziološki period u odnosu na menopauzu (broj, %) |                              |
| premenopauza                                      | 156 (73,93)                  |
| postmenopauza                                     | 55 (26,07)                   |
| Dijabetes melitus (broj, %)                       | 15 (7,11)                    |
| Hipertenzija (broj, %)                            | 39 (18,48)                   |

menopauze, bilo je 156 (73,93%) bolesnica u premenopauzi i 55 bolesnica (26,07%) u postmenopauzi. Dijabetes melitus imalo je 15 (7,11%) bolesnica, dok je arterijska hipertenzija registrovana kod 39 (18,48%) bolesnica sa PE.

Distribucija pojedinih patohistoloških nalaza kod bolesnica sa PE prikazana je u tabeli 2. Patohistološkom analizom

pri sprovođenju različitih dijagnostičkih procedura, njihovu tačnu zastupljenost nije lako utvrditi<sup>4,5,14-15</sup>. Prema podacima, PE se otkriva kod 2–23% bolesnica sa patološkim uteruskim krvarenjem<sup>3</sup>. U ovom istraživanju zastupljenost PE kod bolesnica sa patološkim uteruskim krvarenjem iznosila je 21,95%<sup>3</sup>.

**Tabela 2**  
**Patohistološki nalaz bolesnica sa polipom endometrijuma (PE)**

| Patohistološki nalaz            | Bolesnice  |               |
|---------------------------------|------------|---------------|
|                                 | broj       | %             |
| PE                              | 175        | 82,94         |
| PE sa hiperplazijom bez atipije | 29         | 13,74         |
| PE sa atipičnom hiperplazijom   | 5          | 2,37          |
| PE sa karcinomom                | 2          | 0,95          |
| <b>Ukupno</b>                   | <b>211</b> | <b>100,00</b> |

utvrđeno je da je PE imalo 175 bolesnica (82,94%), PE sa hiperplazijom bez atipije (simpleks ili kompleksna), 29 bolesnica (13,74%), a PE sa atipičnom hiperplazijom (simpleks ili kompleksna) 5 bolesnica (2,37%). Kod 2 bolesnice (0,95%) patohistološki je verifikovan PE sa dobro diferentovanim endometrioidnim adenokarcinomom.

Rezultati analize i komparacije kliničkih karakteristika bolesnica grupe A i bolesnica grupe B prikazani su u tabeli 3. Bolesnice grupe A imale su prosečno  $49,54 \pm 11,43$  godina, a

Podaci koji se odnose na učestalost PE sa premalignim i malignim promenama razlikuju se u literaturi. Istraživači koji se bave ovom problematikom zabeležili su da u PE mogu da budu prisutni različiti tipovi hiperplazije i da je incidencija PE sa malignim tumorima od 0% do 13%<sup>9-14</sup>. U seriji od 146 bolesnica sa PE Orvieto i sar.<sup>9</sup> nisu našli kod niti jedne bolesnice PE sa karcinomom, a 10% bolesnica imalo je PE sa hiperplazijom. Ispitujući veliku seriju od 509 histeroskopski odstranjenih PE, Savelli i sar.<sup>10</sup> utvrdili su da je 25,7% polipa bilo ud-

**Tabela 3**  
**Poređenje kliničkih karakteristika bolesnika po grupama**

| Karakteristika                            | Grupa A*<br>(n = 204) | Grupa B <sup>†</sup><br>(n = 7) | Statistička<br>značajnost        |
|---|-----------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Životno doba (godine)<br>$\bar{x} \pm SD$ | $49,54 \pm 11,43$     | $58,43 \pm 6,18$                | $p < 0,05$<br>(Studentov t test) |
| Menopauzni status (broj, %)               |                       |                                 |                                  |
| premenopauza                              | 154 (75,49)           | 2 (28,57)                       | $p < 0,05$                       |
| postmenopauza                             | 50 (24,51)            | 5 (71,43)                       | (Fišerov test)                   |
| Dijabetes melitus (broj, %)               | 14 (6,86)             | 1 (14,29)                       |                                  |
| Hipertenzija (broj, %)                    | 35 (17,15)            | 4 (57,14)                       | $p < 0,05$<br>(Fišerov test)     |

\*Bolesnice kojima je nađen polip endometrijuma (PE) i PE sa hiperplazijom bez atipije; <sup>†</sup>bolesnice kojima je nađen PE sa atipičnom hiperplazijom i PE sa karcinomom

bolesnice grupe B  $58,43 \pm 6,18$  godina. U poređenju sa bolesnicama grupe A, bolesnice grupe B bile su statistički značajno starije (Studentov t test,  $p < 0,05$ ). Statistički značajno veći procenat bolesnica u postmenopauzi registrovan je u grupi B u odnosu na grupu A (71,43% prema 24,51%, Fišerov test,  $p < 0,05$ ). Dijabetes melitus bio je češći u grupi B (14,29%) nego u grupi A (6,86%). Ove razlike, međutim, nisu bile statistički značajne (Fišerov test,  $p > 0,05$ ). Arterijska hipertenzija bila je signifikantno češća kod bolesnica grupe B (57,14%) u odnosu na bolesnice grupe A (17,15%) (Fišerov test,  $p < 0,05$ ).

### Diskusija

Mada su PE česti, sa procenjenom zastupljenosti od 24% u opštoj populaciji žena, njihov maligni potencijal još uvek nije precizno definisan<sup>1,7,9-16</sup>. S obzirom na to da je izvestan broj PE asimptomatski i da se oni slučajno otkrivaju

ruženo sa hiperplazijom bez atipije, 3,1% sa atipičnom hiperplazijom i 0,8% sa malignim tumorom. U studiji Anastasiadisa i sar.<sup>11</sup> incidencija maligno izmenjenih PE kod bolesnica sa patološkim uteruskim krvarenjem iznosila je 1,5%, a kod 23,8% PE nadena je kompleksna ili atipična hiperplazija. Sličan procenat (1,3%) malignih polipa zabeležen je u istraživanju Shushana i sar.<sup>12</sup> Nekoliko studija utvrdilo je da su kod 3,0–3,9% PE prisutni maligni tumori<sup>7,13-15</sup>. Najveća zabeležena zastupljenost PE sa malignim tumorima iznosi 13%<sup>2</sup>. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je PE kod 13,74% bolesnica bio udružen sa hiperplazijom bez atipije, kod 2,37% sa atipičnom hiperplazijom, a kod 0,95% i sa karcinomom endometrijuma, što najviše odgovara nalazima već pomenute studije Savellia i sar.<sup>10</sup> Inače, postojeće razlike u učestalosti polipa sa različitim tipovima hiperplazije i karcinoma endometrijuma mogu se delimično objasniti populacijom bolesnica obuhvaćenih istraživanjem (bolesnice sa simptomima ili bez simptoma), metodama korišćenim za dobijanje uzoraka endo-

metrijuma (kiretaža, biopsija ili histeroskopski odstranjen polip) i različitim dijagnostičkim kriterijumima pri patohistološkoj evaluaciji PE (hiperplazija i karcinom lokalizovani isključivo u PE, hiperplazija i karcinom sa polipoznim rastom i oni koji su lokalizovani u PE).

U ovom istraživanju patohistološki su verifikovana dva dobro diferentovana endometrioidna adenokarcinoma kod PE, što je saglasno studiji Ben-Ariea i sar.<sup>7</sup> u kojoj su takođe registrovani PE sa endometrioidnim adenokarcinomom. U literaturi su opisani i PE sa biološki agresivnim neoplazmama (serozni adenokarcinom, svetloćelijski adenokarcinom i karcinosarkom).<sup>1, 17-21</sup>

Poznati faktori rizika od nastanka karcinoma endometrijuma su godine starosti, menopauza, dijabetes melitus, gojaznost i arterijska hipertenzija.<sup>1, 3, 8</sup> Progresija hiperplazije bez atipije i atipične hiperplazije do karcinoma endometrijuma proces je koji se odvija tokom više godina i podrazumeva akumulaciju specifičnih genetskih oštećenja, čime se može objasniti činjenica da starije životno doba i period postmenopauze povećavaju rizik od nastanka premalignih i malignih promena u PE.<sup>7</sup> Arterijska hipertenzija je faktor rizika nastanka hormon-zavisnih karcinoma kod žena i prepostavlja se da

stimuliše rast karcinoma tako što sprečava apoptozu.<sup>21-22</sup> Saglasno nalazima drugih studija<sup>7, 10, 14, 16, 23</sup>, rezultati ovog istraživanja pokazuju da starije životno doba, period postmenopauze i arterijska hipertenzija povećavaju rizik od nastanka polipa sa atipičnom hiperplazijom i karcinomom endometrijuma, odnosno od nastanka premalignih i malignih promena u PE.

Podaci iz literature i delimično rezultati ovog istraživanja ukazuju da PE, simptomatski ili asimptomatski, kod bolesnika sa povećanim rizikom nastanka premalignih i malignih promena (starije životno doba, period postmenopauze i arterijska hipertenzija) treba obavezno patohistološki evaluirati.<sup>7, 10, 14, 16, 23</sup>

### Zaključak

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da su polipi endometrijuma česti, sa incidencijom od 21,94% kod bolesnika sa patološkim uterusnim krvarenjem. Atipična hiperplazija i karcinom endometrijuma retko su lokalizovani u polipu. Starije životno doba, period postmenopauze i arterijska hipertenzija povećavaju rizik od nastanka premalignih i malignih promena u polipu endometrijuma.

### LITERATURA

- Kurman RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract, 5th ed. New York: Springer; 2002.
- Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 9th ed. Edinburgh: Mosby; 2004.
- Mazur MT, Kurman RJ. Diagnosis of endometrial biopsies and curettings: a practical approach. 2nd ed. New York: Springer; 2005.
- DeWaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, Davis WA, Van Voorhis BJ. Natural history of uterine polyps and leiomyomata. Obstet Gynecol 2002; 100(1): 3-7.
- Goldstein SR, Monteagudo A, Popiolek D, Mayberry P, Timor-Tritsch I. Evaluation of endometrial polyps. Am J Obstet Gynecol 2002; 186(4): 669-74.
- Petković S. Gynecology. Beograd: Elit-Medica; 2004. (Serbian)
- Ben-Arie A, Goldchmit C, Laviv Y, Levy R, Caspi B, Huszar M, et al. The malignant potential of endometrial polyps. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 115(2): 206-10.
- Silverberg SG, Kurman RJ, Nogales F, Mutter G, Kubik-Huch RA, Tavassoli FA. Epithelial tumours and related lesions. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. World Health Organization Classification of Tumors, Pathology and Genetics, Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press-WHO; 2003. p. 221-32.
- Orvieto R, Bar-Hava I, Dicker D, Bar J, Ben-Rafael Z, Neri A. Endometrial polyps during menopause: characterization and significance. Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78(10): 883-6.
- Savelli L, De Iaco P, Santini D, Rosati F, Ghi T, Pignotti E, et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. Am J Obstet Gynecol 2003; 188(4): 927-31.
- Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Skaphida PG, Galazios GC, Tsikouras PN, Liberis VA. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. Eur J Gynaecol Oncol 2000; 21(2): 180-3.
- Shushan A, Revel A, Rojansky N. How often are endometrial polyps malignant? Gynecol Obstet Invest 2004; 58(4): 212-5.
- Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79(4): 317-20.
- Machtinger R, Korach J, Padoa A, Fridman E, Zolti M, Segal J, et al. Transvaginal ultrasound and diagnostic hysteroscopy as a predictor of endometrial polyps: risk factors for premalignancy and malignancy. Int J Gynecol Cancer 2005; 15(2): 325-8.
- Fernández-Parra J, Rodríguez Oliver A, López Criado S, Parrilla Fernández F, Montoya Ventoso F. Hysteroscopic evaluation of endometrial polyps. Int J Gynaecol Obstet 2006; 95(2): 144-8.
- Hileto D, Fadare O, Martel M, Zheng W. Age dependent association of endometrial polyps with increased risk of cancer involvement. World J Surg Oncol 2005; 3(1): 8.
- Silva EG, Jenkins R. Serous carcinoma in endometrial polyps. Mod Pathol 1990; 3(2): 120-8.
- McCluggage WG, Sumathi VP, McManus DT. Uterine serous carcinoma and endometrial intraepithelial carcinoma arising in endometrial polyps: report of 5 cases, including 2 associated with tamoxifen therapy. Hum Pathol 2003; 34(9): 939-43.
- Triban S, Tétu B, Raymond PE. Serous papillary carcinoma of the endometrium arising from endometrial polyps: a clinical, histological, and immunohistochemical study of 13 cases. Hum Pathol 2005; 36(12): 1316-21.
- Hui P, Kelly M, O'Malley DM, Tavassoli F, Schwartz PE. Minimal uterine serous carcinoma: a clinicopathological study of 40 cases. Mod Pathol 2005; 18(1): 75-82.
- Patsner B. Late recurrence of a uterine clear cell adenocarcinoma confined to an endometrial polyp: case report. Eur J Gynaecol Oncol 1998; 19(6): 522-3.
- Soler M, Chatenoud L, Negri E, Parazzini F, Franceschi S, la Vecchia C. Hypertension and hormone-related neoplasms in women. Hypertension 1999; 34(2): 320-5.
- Giordano G, Gnetti L, Merisio C, Melpignano M. Postmenopausal status, hypertension and obesity as risk factors for malignant transformation in endometrial polyps. Maturitas 2007; 56(2): 190-7.

Rad je primljen 26. XI 2007.



## Korelacija 24-časovnog profila krvnog pritiska i ventrikulskih aritmija i njihov prognostički značaj kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom

Correlation between 24-hour profile of blood pressure and ventricular arrhythmias and their prognostic significance in patients with arterial hypertension

Dragan Đorđević, Marina Deljanin Ilić, Ivan Tasić

Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“, Niška Banja

### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Hipertrofija miokarda leve komore (HLK) je, nezavisno od arterijske hipertenzije, faktor rizika za nastanak poremećaja elektrofiziološkog stanja srca i iznenadne srčane smrti. Cilj rada bio je da se ispita povezanost kompleksnih ventrikulskih poremećaja ritma i parametara 24-časovnog ambulantnog monitoringa krvnog pritiska kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom i HLK, kao i njihov prognostički značaj tokom petogodišnjeg praćenja. **Metode.** U istraživanje je bilo uključeno 90 bolesnika sa arterijskom hipertenzijom i HLK, prosečne starosti  $55,2 \pm 8,3$  godine. U kontrolnoj grupi bilo je 35 ispitanika, prosečne starosti  $54,5 \pm 7,1$  godine. Indeks mase leve komore bio je  $171,9 \pm 32,4 \text{ g/m}^2$  u grupi bolesnika sa HLK, a u kontrolnoj grupi  $102,4 \pm 13,3 \text{ g/m}^2$ . Svim ispitanicima urađen je klinički pregled, ekokardiogram, 24-časovni ambulantni monitoring krvnog pritiska i 24-časovni holter monitoring. Klasifikacija ventrikulskih aritmija urađena je po Lown klasifikaciji. **Rezultati.** U grupi HLK bilo je 54 bolesnika (60,0%) sa III ili višim stepenom aritmija po Lown klasifikaciji. Primenom multiple linearne regresije najznačajniji prediktori stepena ventrikulskih aritmija bili su indeks mase leve komore ( $\beta = 0,212; p < 0,05$ ) i mali pad dijastolnog pritiska tokom noći ( $\beta = -0,293; p < 0,01$ ). U pogledu petogodišnjeg ishoda bolesti najznačajniji prognostički marker bio je indeks mase leve komore ( $\beta = 0,302; p < 0,01$ , za stepwise regresioni model:  $F = 8,828; p < 0,01$ ; adjusted  $R^2 = 0,091$ ). **Zaključak.** Ventrikulske aritmije češće su kod bolesnika koji imaju manji pad dijastolnog krvnog pritiska tokom noći. Stepen ventrikulskih aritmija i parametri 24-časovnog ambulantnog monitoringa ne korelišu sa petogodišnjom prognozom kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom i HLK. Loš petogodišnji ishod hipertenzivne bolesti koreliše sa indeksom mase leve komore.

### Ključne reči:

aritmija; srce, komore; krvni pritisak; hipertenzija; srce, hipertrofija leve komore; prognoza.

### Abstract

**Background/Aim.** Left ventricular hypertrophy (LVH), apart from arterial hypertension, is a risk factor for electro-physiologic heart condition disorder and sudden cardiac death. The aim of this study was to examine a relationship between complex ventricular arrhythmias and parameters of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in the patients with arterial hypertension and left ventricular hypertrophy (LVH), as well as their prognostic significance during a five-year follow-up. **Methods.** Ninety patients with arterial hypertension and LVH were included in this study (mean age  $55.2 \pm 8.3$  years). There were 35 healthy people in the control group (mean age  $54.5 \pm 7.1$  years). Left ventricular mass index was  $171.9 \pm 32.4 \text{ g/m}^2$  in the LVH group and  $102.4 \pm 13.3 \text{ g/m}^2$  in the control group. Clinical examination, echocardiogram, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and 24-hour holter monitoring were done in all of the examined persons. Ventricular arrhythmias were classified by the Lown classification. **Results.** In the LVH group there were 54 (60.0%) of the patients with  $\geq$  III Lown class. The best predictor of a Lown class were left ventricular mass index by using multivariate stepwise regression analyses ( $\beta = 0.212; p < 0.05$ ) and small decrease of diastolic blood pressure during the night ( $\beta = -0.293; p < 0.01$ ). The main predictor of bad prognosis was left ventricular mass index during a five year follow-up ( $\beta = 0.302; p < 0.01$ , for stepwise regression model:  $F = 8.828; p < 0.01$ , adjusted  $R^2 = 0.091$ ). **Conclusion.** Left ventricular arrhythmias are frequent in patients with lower decrease of blood pressure during the night. There was no correlation between the degree of ventricular arrhythmias and parameters from 24-hour blood pressure monitoring and a five-year prognosis in the patients with arterial hypertension and LVH. A bad five-year follow-up outcome of hypertensive disease depends on left ventricular mass index.

### Key words:

arrhythmia; heart ventricles; blood pressure; hypertension; hypertrophy, left ventricular; prognosis.

## Uvod

Hipertrofija miokarda leve komore (HLK) bolesnika sa arterijskom hipertenzijom je nezavisni faktor rizika za nastanak poremećaja elektrofiziološkog stanja srca i iznenadne sr-

čane smrti<sup>1,2</sup>. Dokazana je značajno veća učestalost komorskih ekstrasistola i drugih komorskih (ventrikulske) aritmija (VA) kod bolesnika sa HLK u odnosu na bolesnike bez HLK. Studije kojima je analiziran 24-satni elektrokardiogram pokazale su statistički značajno veću učestalost VA II-IV stepena prema Lown klasifikaciji kod osoba sa HLK u odnosu na osobe bez HLK<sup>3,4</sup>.

Elektrofiziološka ispitivanja ukazuju da se programiranim intrakardijalnom elektrostimulacijom mogu provocirati maligne VA, ventrikulska tahikardija (VT) i komorska fibrilacija značajno češće kod bolesnika sa većom masom leve komore i nižom ejekcijskom frakcijom. Takođe, kliničke studije pokazuju značajno veći morbiditet i mortalitet kod bolesnika sa HLK u odnosu na bolesnike bez HLK udružene sa koronarnom bolešću ili kongestivnom srčanom insuficijencijom. Kliničari opravdano smatraju da bolesnici sa HLK imaju rizik za nastajanje malignih VA i iznenadne srčane smrti<sup>5</sup>.

Cirkadijalni ritam krvnog pritiska, odnosno *dipper* i *non-dipper* 24-časovni profil krvnog pritiska može igrati značajnu ulogu u aritmogenezi. Studija Schillaci i sar.<sup>6</sup> pokazala je da bolesnici sa *non-dipper* profilom i stalno povišenim krvnim pritiskom imaju značajno veću učestalost i kompleksnost VA. Za kliničku praksu značajno je proceniti ulogu pojedinih parametara ambulantnog monitoringa krvnog pritiska u nastanku HLK i VA, kao i njihov prognostički značaj.

Cilj rada bio je da se ispita povezanost kompleksnih VA i parametara ambulantnog monitoringa krvnog pritiska kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom i HLK, kao i njihov prognostički značaj tokom petogodišnjeg praćenja.

## Metode

Istraživanjem je obuhvaćeno 90 bolesnika sa arterijskom hipertenzijom (sistolni krvni pritisak – SKP > 140 mmHg i/ili dijastolni krvni pritisak – DKP > 90 mmHg) i HLK. Kriterijum za HLK bio je u skladu sa Penn konvencijom i Dewereux-Reichek formulom. Indeks mase leve komore (IMLK) morao je biti  $\geq 134 \text{ g/m}^2$  za muškarce, odnosno  $\geq 110 \text{ g/m}^2$  za žene<sup>7</sup>.

Kontrolnu grupu (KG) činilo je 35 ispitanika bez obojnjenja kardiovaskularnog sistema.

U tabeli 1 prikazane su osnovne demografske karakteristike i faktori rizika za kardiovaskularne bolesti kod ispitanika obe grupe.

**Tabela 1**

**Osnovne demografske karakteristike i faktori rizika ispitanika**

| Karakteristike                     | Bolesnici sa hipertrofijom leve komore<br>(n = 90) | Ispitanici kontrolne grupe<br>(n = 35) | Statistička značajnost<br>(p) |
|------------------------------------|--|--|-------------------------------|
| Pol (m/ž)                          | 56 / 34  | 20 / 16                                |                               |
| Starost (godine)                   | 55,2±8,3   | 54,5±7,1                               |                               |
| Telesna površina (m <sup>2</sup> ) | 1,95±0,20  | 1,88±0,14                              |                               |
| Trajanje hipertenzije (god.)       | 12,3±7,9   | /                                      |                               |
| Pušenje (broj / %)                 | 34 / 37,8  | 11 / 30,5                              |                               |
| Holesterol (broj / %)              | 20 / 22,2  | 6 / 17,1                               |                               |
| Diabetes melitus (broj / %)        | 12 / 13,3  | 2 / 5,5                                |                               |
| Hereditet (broj / %)               | 58 / 64,4  | 11 / 30,5                              | < 0,001                       |

U studiju nisu bili uključeni bolesnici sa: 1) sekundarnom hipertenzijom bilo koje etiologije, malignom hipertenzijom ili hipertenzivnom encefalopatijom i cerebrovaskularnim insultom; 2) infarktom miokarda, hirurškom revaskularizacijom miokarda, srčanim manama, kardiomiopatijama, poremećajima u provođenju i sa sindromima preekscitacije, fibrilacijom pretkomora, ejekcijskom frakcijom  $\geq 45\%$ , teškim oštećenjem ciljnih organa (kreatinin u serumu  $> 160 \mu\text{mol/l}$ ); 3) prisustvom tehničkih ograničenja: nepodudarnošću nalaza dobijenih od dva nezavisna eholardiografista, tehnički lošeg holter monitoringa ili ambulantnog monitoringa krvnog pritiska.

Kliničkim pregledom određena je telesna masa, visina, frekvencija srca (SF) kao i visina arterijskog krvnog pritiska. Telesna površina računata je po formuli Dubois and Dubois: telesna površina (m<sup>2</sup>) =  $0,0001 \times 71,84 \times (\text{telesna masa})^{0,425} \times (\text{telesna visina})^{0,725}$ , gde je telesna masa izražena u kg, a telesna visina u cm<sup>8</sup>. Krvni pritisak meren je živinim manometrom čija je manžeta pokrivala 2/3 dužine nadlaktice i obuhvatala najmanje 80% njenog obima. Merenje je vršeno tri puta na obe ruke u sedećem, ležećem i stojećem položaju, sa pauzom od jednog minuta, a zatim je izračunavana srednja vrednost.

Ambulantni monitoring krvnog pritiska vršen je apatom marke Del Mar Avionics, Irvine, California, USA, sa modelima P-VA i P6, sa početkom u jutarnjim satima (9–11 h), nakon izvršenog pregleda. Arterijski pritisak meren je svakih 15 minuta u periodu 7–23 h i svakih 30 minuta u periodu 23–7 h, što je iznosilo prosečno 78 merenja za 24 časa. Antihipertenzivna terapija obustavljana je 48 časova pre ispitivanja.

Ukoliko je broj merenja bio ispod 70% predviđenog broja merenja, ambulantni monitoring je ponavljan, a pretходni nalaz isključivan iz dalje analize. Kod razlike veće od 20 mmHg za dva uzastopna merenja te vrednosti su isključivane iz dalje analize. Takođe, isključivane su pojedinačne vrednosti SKP veće od 260 mmHg i DKP manje od 50 mmHg<sup>9</sup>. Iz dobijenih vrednosti izračunavani su sledeći parametri: 1) srednja vrednost SKP, DKP i SF za 24-časovni period; 2) srednja vrednost SKP i DKP za periode dana i no-

či; 3) standardna devijacija (SD) SKP u toku 24 časa; 4) razlike između prosečnih vrednosti za periode tokom dana i noći (bolesnici sa razlikom većom od 10% za SKP i DKP svrstavani su u grupu *dippers*, a bolesnici sa manjom razlikom od navedenih vrednosti u grupu *non-dippers*) i 5) prosečan krvni pritisak u periodu 7–9 h – jutro nakon buđenja. Normalnim vrednostima krvnog pritiska smatrane su vrednosti dnevnog krvnog pritiska  $< 135/85$  mmHg i noćnog  $< 120/70$  mmHg.

Ehokardiografsko ispitivanje je vršeno M-mod tehnikom, dvodimenzionalnom ehokardiografijom i dopler-ehokardiografijom. Ehokardiografski pregled vršen je na aparatu Acuson - Sequia® dva puta od strane dva ispitivača. Merenje dimenzija leve komore vršeno je M-mod tehnikom uz proveru dvodimenzionom metodom. Korišćen je parasternumski presek u nivou vrhova mitralnih kuspisa. Merenje je vršeno po kriterijumima Penn konvencije i obuhvatalo je: debljinu interventrikulskog septuma (IVSd), debljinu zadnjeg zida (ZZd) i dijametar leve komore (DdLK). Masa leve ko-

moreni su praćeni tokom pet godina. U periodu praćenja registrovani su veliki kardiovaskularni događaji: infarkt miokarda, hirurška revaskularizacija miokarda, perktane angiografske interventne procedure, srčana smrt i cerebrovaskularni inzult.

## Rezultati

Ehokardiografski parametri ispitivanih grupa prikazani su u tabeli 2. Svi parametri, osim ejekcijske frakcije leve komore, bili su statistički značajno veći u grupi bolesnika sa HLK u odnosu na zdrave ispitane. Ejekcijska frakcija leve komore bila je u granicama normalnih vrednosti, ali statistički značajno manja u odnosu na ejekcijsku frakciju ispitane KG ( $p < 0,001$ ).

Vrednosti krvnog pritiska, izmerene u ambulanti, kao i registrovane 24-satnim ambulantnim monitoringom bile su statistički značajno više u grupi bolesnika sa HLK u odnosu na KG (tabela 3).

Tabela 2

### Izračunati ehokardiografski parametri ispitivanih bolesnika

| Ehokardiografski parametri leve komore                  | Bolesnici sa hipertrofijom leve komore | Ispitanici kontrolne grupe (n = 35) | Statistička značajnost (p) |
|---|--|-------------------------------------|----------------------------|
| Ejekcijska frakcija (%)                                 | $65,7 \pm 6,1$                         | $69,7 \pm 4,1$                      | $< 0,001$                  |
| Masa (g)  | $337,9 \pm 74,0$                       | $193,6 \pm 33,4$                    | $< 0,001$                  |
| Indeks mase ( $\text{g}/\text{m}^2$ )                   | $171,9 \pm 32,4$                       | $102,4 \pm 13,3$                    | $< 0,001$                  |
| Indeks dijastolnog dijametra ( $\text{cm}/\text{m}^2$ ) | $2,7 \pm 0,3$                          | $2,6 \pm 0,2$                       | $< 0,05$                   |
| Relativna debljina zadnjeg zida (%)                     | $0,45 \pm 0,06$                        | $0,37 \pm 0,04$                     | $< 0,001$                  |

Tabela 3

### Poređenje vrednosti krvnog pritiska izmerenih jednokratno u ambulanti (A) i dobijenih 24-časovnim monitoringom

| Parametri krvnog pritiska          | Bolesnici sa hipertrofijom leve komore (n = 90) | Ispitanici kontrolne grupe (n = 35) | Statistička značajnost (p) |
|------------------------------------|---|-------------------------------------|----------------------------|
| Sistolni krvni pritisak (A)        | $164,2 \pm 22,3$                                | $129,3 \pm 17,2$                    | $< 0,001$                  |
| Sistolni krvni pritisak (24 h)     | $139,3 \pm 17,2$                                | $117,6 \pm 8,9$                     | $< 0,001$                  |
| Dijastolni krvni pritisak (A)      | $98,5 \pm 13,5$                                 | $79,8 \pm 9,1$                      | $< 0,001$                  |
| Dijastolni krvni pritisak (24 h)   | $86,4 \pm 10,7$                                 | $73,0 \pm 6,9$                      | $< 0,001$                  |
| Jutarnji sistolni krvni pritisak   | $141,4 \pm 23,9$                                | $111,7 \pm 11,2$                    | $< 0,001$                  |
| Jutarnji dijastolni krvni pritisak | $87,5 \pm 13,5$                                 | $69,0 \pm 8,4$                      | $< 0,001$                  |

more (MLK) u gramima, izračunavana je na osnovu tih parametara, a na osnovu korišćenja formule Devereux-Reichek –  $\text{MLK(g)} = 1,04 \times (\text{DdLK} + \text{IVSd} + \text{ZZd})^3 - \text{DdLK}^3 - 13,6$ ; u kojoj su ehokardiografski parametri izraženi u centimetrima (cm). Pri tome je MLK prevedena u  $\text{IMLK g/m}^2$  deljenjem MLK (g) sa telesnom površinom ( $\text{m}^2$ )<sup>7</sup>. Relativna ZZd izražavana je kao odnos između dvostrukog ZZd i dijastolnog DdLK u  $(2 \times \text{ZZd} / \text{DdLK}) \times 100$ . Izračunavan je i indeks dijastolnog DdLK (IDD) kao odnos dijastolnog DdLK površine tela. Sistolna funkcija leve komore izražavana je kao ejekcijska frakcija. Bolesnici sa značajnim poremećajem kontraktilnosti zida leve komore (akinezija, diskinezija) isključeni su iz studije.

Varijabilnost krvnog pritiska izražena preko SD i apsolutnog i relativnog pada krvnog pritiska tokom noći prikazana je u tabeli 4. Vidi se da je varijabilnost pritiska izražena preko SD bila veća u grupi bolesnika sa HLK u odnosu na KG, kako za dnevne vrednosti tako i za noćne vrednosti. Nije nađena statistički značajna razlika između grupa u pogledu dnevno-noćnih razlika krvnog pritiska.

Prisustvo VA nađeno je kod 73 bolesnika (81,1%), što je bilo statistički značajno veće u odnosu na KG (tabela 5). Razlika je nađena i u pogledu prisustva parova i polimorfnih ventrikulskih ekstrasistola (VES) ( $p < 0,01$  i  $p < 0,001$ ). Kod 12 bolesnika (13,3%) nađena je VT, što je bilo nedovoljno za statističku značajnost u odnosu na KG.

Tabela 4

**Parametri varijabilnosti krvnog pritiska dobijeni 24-časovnim ambulantnim monitoringom krvnog pritiska**

| Parametri varijabilnosti<br>(standardna devijacija – SD;<br>promene – P;<br>procenat promene – PP) | Bolesnici sa hiper-<br>trofijom leve komo-<br>re (n = 90) | Ispitanici kon-<br>trolne grupe<br>(n = 35) | Statistička<br>značajnost<br>(p) |
|--|---|---|----------------------------------|
| SD dnevног SKP*  | 15,3 ± 3,8  | 12,6 ± 2,4                                  | < 0,001                          |
| SD dnevног DKP†  | 11,8 ± 2,9  | 9,2 ± 2,0                                   | < 0,001                          |
| SD noćnog SKP*   | 11,7 ± 4,7  | 10,0 ± 2,7                                  | < 0,05                           |
| SD noћnog DKP†   | 10,3 ± 3,2  | 8,3 ± 2,4                                   | < 0,001                          |
| PSKP* tokom noći (mmHg)  | 11,4 ± 12,5   | 10,8 ± 7,2                                  |                                  |
| PPSKP* tokom noћi (%)  | 7,6 ± 9,2   | 9,1 ± 6,0                                   |                                  |
| PDKP† tokom noћi (mmHg)  | 8,9 ± 9,2   | 7,7 ± 5,6                                   |                                  |
| PPDCKP† tokom noћi (%)   | 9,9 ± 10,4  | 11,1 ± 7,8                                  |                                  |

\*sistolni krvni pritisak; †dijastolni krvni pritisak

Tabela 5

**Prisustvo ventrikulskih aritmija (VA) u ispitivanim grupama**

| Vrste VA                              | Bolesnici sa<br>hipertrofijom<br>leve komore<br>(broj/%) | Ispitanici<br>kontrolne<br>grupe<br>(broj/%) | Statistička<br>značajnost<br>(p) |
|---------------------------------------|--|--|----------------------------------|
| Ventrikulske ekstra-<br>sistole (VES) | 73 (81,1)  | 17 (48,6)                                    | < 0,001                          |
| Parovi VES                            | 28 (31,1)  | 0 (0,0)                                      | < 0,01                           |
| Polimorfne VES                        | 49 (54,4)  | 7 (20,0)                                     | < 0,001                          |
| Ventrikulska tahi-<br>kardija         | 12 (13,3)  | 0 (0,0)                                      |                                  |

Primenom Lown klasifikacije VA nađeno je da je zastupljenost IVa i IVb klase bila veća u grupi sa HLK u odnosu na KG, kao i u pogledu prisustva III ili više klase (tabela 6).

Najbolja pozitivna korelacija IMLK nađena je sa vrednostima DCKP tokom noћi ( $\beta = 0,394$ ;  $p < 0,0001$ , za stepwise regresioni model:  $F = 16,187$ ;  $p < 0,0001$ , adjusted  $R^2 = 0,146$ ).

Tabela 6

**Distribucija ventrikulskih aritmija (VA) po Lown klasifikaciji**

| Klasa VA po Lown<br>klasifikaciji | Bolesnici sa<br>hipertrofijom<br>leve komore<br>(n = 90) | Ispitanici kon-<br>trolne grupe<br>(n = 35) | Statistička<br>značajnost<br>(p) |
|-----------------------------------|--|---|----------------------------------|
| 0                                 | 17 (18,9)  | 18 (51,4)                                   |                                  |
| I *                               | 16 (17,8)  | 10 (28,6)                                   |                                  |
| II †                              | 3 (3,3)  | 0 (0,0)                                     |                                  |
| III ‡                             | 22 (24,4)  | 7 (20,0)                                    |                                  |
| IVa §                             | 20 (22,2)  | 0 (0,0)                                     | < 0,01                           |
| IVb ¶                             | 12 (13,3)  | 0 (0,0)                                     | < 0,05                           |
| ≥ III                             | 54 (60,0)  | 7 (20,0)                                    | < 0,001                          |

0 – nema VA; \*unifokalne, < 30/h; †unifokalne, > 30/h; ‡multiformne;  
§ 2 uzastopne; ¶ 3 uzastopne; životno ugrožavajuće

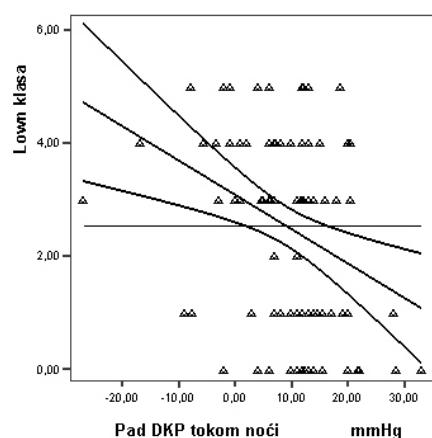
Tokom pet godina praćenja i lečenja grupe hipertenzivnih bolesnika kod 15 bolesnika došlo je do pojave novih kardiovaskularnih događaja. Struktura novih kardiovaskularnih događaja prikazana je u tabeli 7.

Primenom multiple linearne regresije najznačajniji prediktori stepena VA po Lown bili su IMLK ( $\beta = 0,212$ ;  $p < 0,05$ ) i pad DCKP tokom noћi ( $\beta = -0,293$ ;  $p < 0,01$ ), za stepwise regresioni model:  $F = 7,6$ ;  $p < 0,01$ , adjusted  $R^2 = 0,149$ . Bivarijantna korelacija pada DCKP tokom noћi sa stepenom VA prikazana je na slici 1, a IMLK sa vrednostima VA na slici 2.

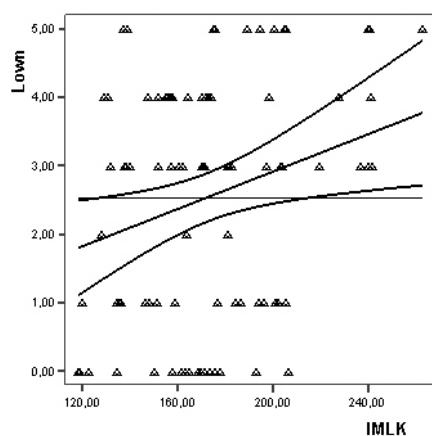
U pogledu petogodišnjeg ishoda bolesti najznačajniji prognostički marker bio je IMLK ( $\beta = 0,302$ ;  $p < 0,01$ , za stepwise regresioni model:  $F = 8,828$ ;  $p < 0,01$ , adjusted  $R^2 = 0,091$ ).

**Kardiovaskularni i cerebrovaskularni događaji  
kod bolesnika tokom pet godina praćenja**

| Događaji                   | Broj bolesnika |
|----------------------------|----------------|
| Angina pektoris            | 4              |
| Infarkt miokarda           | 3              |
| Cerebrovaskularni inzult   | 3              |
| Revaskularizacija miokarda | 1              |
| Kardiovaskularna smrt      | 4              |
| Ukupno                     | 15             |



**Sl. 1 - Korelacija dnevno-noćne razlike dijastolnog krvnog pritiska (DKP) sa stepenom ventrikulskih aritmija na osnovu Lown klasifikacije**



**Sl. 2 - Korelacija indeksa mase leve komore (IMLK) sa stepenom ventrikulskih aritmija po Lown klasifikaciji**

### Diskusija

U arterijskoj hipertenziji HLK je patološki proces, iako ne nastaje isključivo zbog povišenog krvnog pritiska<sup>10</sup>. Krvni pritisak učestvuje u nastanku HLK svojim intenzitetom, varijabilnošću i svojim 24-časovnim profilom. Ambulantnim monitoringom krvnog pritiska tokom 24 h dobija se značajno veći broj parametara u odnosu na merenje krvnog pritiska u ambulantnim ili kućnim uslovima. Prednost ovog merenja ogleda se u mogućnosti merenja krvnog pritiska tokom noći, kao i merenja varijabilnosti pritiska tokom dana i noći.

Pored apsolutnih prosečnih vrednosti krvnog pritiska dobijenih 24-časovnim ambulantnim monitoringom krvnog pritiska od važnosti je i varijabilnost pritiska. Lović i sar.<sup>11</sup> ispitali su uticaj varijabilnosti krvnog pritiska na IMLK. Bolesnici sa arterijskom hipertenzijom i HLK imali su veću vrednost SD SKP tokom 24 časa u odnosu na bolesnike bez HLK. Vrednosti noćnog pada pritiska bile su manje kod bolesnika sa HLK, sa manjim porastom krvnog pritiska i SF u toku testa fizičkim opterećenjem. U studiji Zakopoulos i sar.<sup>12</sup> zaključeno je da parametri 24-časovnog ambulantnog monitoringa predstavljaju nezavisan marker za nastanak HLK.

Odsustvo pada krvnog pritiska tokom noći za više od 10% je loš prognostički marker. Ijiri i sar.<sup>13</sup> u grupi od 56 nelečenih hipertenzivnih bolesnika ispitali su odnos parametara dobijenih ambulantnim monitoringom krvnog pritiska i parametara dobijenih drugim neinvazivnim metodama. Ambulantni monitoring sproveden je tokom 48 sati. Bolesnici su podeljeni u dve grupe: *dipper* i *non-dipper*. U grupi *non-dipper* bolesnika leva pretkomora bila je veća, kao i DdLk i IMLK, ejekcijska frakcija leve komore bila je niža u odnosu na grupu *dipper*. Učestalost supraventrikulskih ekstrasistola bila je veća u grupi *non-dipper*. Ventrikulske ekstrasistole bile su češće, posebno polimorfni oblici kod *non-dipper* bolesnika, kod kojih je nađen jedan triplet VES. Dnevna učestalost VES bila je veća od 7 h do 11 h i od 19 h do 22 h u grupi *non-dipper*.

U našoj studiji, primenom multiple linearne regresije, najznačajniji marker za razvoj HLK bio je odsustvo pada DKP tokom noći. Korelacija je bila slaba ( $R^2 = 0,146$ ), ali statistički značajna.

Novije studije ukazuju na značaj porasta jutarnjeg krvnog pritiska u nastanku HLK. Kaneda i sar.<sup>14</sup> u grupi od 120 ispitanika našli su dobru korelaciju porasta jutarnjeg krvnog pritiska i IMLK, kada se uzme u obzir fizička aktivnost ispitanika u jutarnjim satima. U našoj studiji, jutarnji krvni pritisak nije bio bolji marker od odsustva noćnog pada DKP za nastanak HLK.

U studiji, u kojoj je ispitana odnos krvnog pritiska i VA, autori su izneli pretpostavku da stalno povišen krvni pritisak tokom dana ne utiče značajno na pojavu aritmija, što se ogledalo u odsustvu korelacije prosečnog krvnog pritiska iz 24-časovnih merenja<sup>15</sup>. Stalno povišen krvni pritisak stvara uslove za poremećaj ritma, a nagle promene pritiska, koje se ponašaju kao okidači, izazivaju aritmije. U studiji Schillaci i sar.<sup>6</sup> nađeno je manje smanjenje SF tokom noći, što delimično objašnjava pojavu češćih VES kod *non-dipper* bolesnika, odnosno za pojavu VA okrivaljuje se loša regulacija autonomnog sistema. U tu studiju autori su uključili 126 bolesnika, koji do tada nisu lečeni, kako bi izbegli dodatne efekte antihipertenzivnih lekova na pojavu VA. U pogledu Lown klase, distribucija aritmija bila je sledeća: 33% bolesnika klase I, 2% klase II, 17% klase III, 13% klase IVa i 5% bolesnika klase IVb. Bolesnici sa učestalom ili kompleksnim VA imali su veći IMLK, duže trajanje hipertenzije i odsustvo pada krvnog pritiska tokom noći. Broj VES korelisao je pozitivno sa godinama starosti, MLK, pulsnim pritiskom, a negativno sa procentom smanjenja SKP ili DKP tokom noći. Primenom multivarijantne regresione analize nađeno je da su najvažniji parametri bili: godine starosti (preko 60 godina), MLK određena ehokardiografski i procenat pada pritiska tokom noći.

Parametri varijabilnosti krvnog pritiska (SD dnevног i noćног SKP, SD dnevног i noћног DKP) u našoj studiji bili su veći u odnosu na zdrave ispitanike. Apsolutne vrednosti pada kao i procenat pada SKP i DKP tokom noći negativno su korelirali sa stepenom aritmija ispitane klasifikacije. Eksstra *dipper* bolesnici imali su manju učestalost VES u odnosu na *dipper* i *non-dipper* bolesnike ( $p < 0,01$ ).

Na značajno veći rizik od iznenadne srčane smrti bolesnika sa HLK i kompleksnim VA u odnosu na bolesnike bez HLK ili u odnosu na bolesnike bez arterijske hipertenzije uka-

zao je Messerli<sup>16</sup>. U studiji Frimm i sar.<sup>17</sup> navedeno je da VA dobro korelišu sa kardiovaskularnim mortalitetom, međutim, samo je HLK imala nezavisni prognostički značaj za loše kardiovaskularne događaje. U studiji u kojoj je praćeno 59 hipertenzivnih bolesnika (praćenje tokom 119,2±26,2 meseca) koji do tada nisu lečeni od arterijske hipertenzije umrlo je 12 bolesnika, od toga šest od iznenadne srčane smrti. Prognostički značaj za iznenadnu srčanu smrt imali su HLK i prisustvo VA III ili višeg stepena po Lown klasifikaciji VA<sup>18</sup>. U studiji Galinier i sar.<sup>19</sup> praćeno je 214 hipertenzivnih bolesnika tokom 42,4±26,8 meseci. Uzrok smrti 17 bolesnika bila je srčana smrt, a kod devet iznenadna srčana smrt. Prognostički značaj za ukupnu i srčanu smrt dokazan je multiplom regresijom za prisustvo IVb klase VA po Lown klasifikaciji.

Prognostički značaj ambulantnog monitoringa krvnog pritiska ispitivan je u studiji Tripepi i sar.<sup>20</sup> Ispitana je grupa bolesnika sa arterijskom hipertenzijom i hroničnom bubrežnom insuficijencijom, bez dijabetesa. Autori su našli da odnos dnevnog i noćnog SKP ima minimalan prognostički značaj za nepovoljne kardiovaskularne događaje. Sličan prognostički značaj – preklapajući, nađen je i za HLK. Boggia i sar.<sup>21</sup> u grupi od 7 458 ispitanika, prosečne starosti 56,8 go-

dina, našli su prognostički značaj 24-časovnog ambulantnog noćnog krvnog pritiska za ukupni, kardiovaskularni i nekardiovaskularni mortalitet. Dnevni krvni pritisak imao je prognostički značaj samo za nekardiovaskularni mortalitet. Veći odnos noćnog i dnevnog SKP predskazivao je veći mortalitet tokom 9,6 godina praćenja.

Iz navedenih i brojnih drugih studija može se zaključiti da HLK, a u većini drugih studija i VA, imaju nezavisni prognostički značaj za srčanu smrt. U našoj studiji nađena je značajno veća učestalost kompleksnih VA u grupi bolesnika sa HLK komore. Ipak, VA nisu doprinele lošem ishodu naših bolesnika praćenih pet godina, za razliku od IMLK koji je bio jedini nezavisni prognostički marker lošeg ishoda.

### Zaključak

Kod bolesnika koji imaju manji pad DKP tokom noći češće su zastupljene VA. Stepen VA i parametri 24-časovnog ambulantnog monitoringa ne korelišu sa petogodišnjom prognozom kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom i HLK. Loš petogodišnji ishod hipertenzivne bolesti koreliše sa IMLK.

### LITERATURA

1. Kannel WB, Dannenberg AL, Levy D. Population implications of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. Am J Cardiol 1987; 60(17): 851–931.
2. Kannel WB, Doyle JT, McNamara PM, Quickenton P, Gordon T. Precursors of sudden coronary death. Factors related to the incidence of sudden death. Circulation 1975; 51(4): 606–13.
3. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Guerrieri M, Zampi I, et al. Improved electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. Am J Cardiol 1994; 74(7): 714–9.
4. Ghali JK, Kadakia S, Cooper RS, Liao YL. Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1991; 17(6): 1277–82.
5. Messerli FH, Soria F. Ventricular dysrhythmias, left ventricular hypertrophy, and sudden death. Cardiovasc Drugs Ther 1994; 8 Suppl 3: 557–63.
6. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Battistelli M, et al. Association between persistent pressure overload and ventricular arrhythmias in essential hypertension. Hypertension 1996; 28(2): 284–9.
7. Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. Circulation 1981; 63(6): 1391–8.
8. Dubois D, Dubois FE. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Med 1916; 17: 863–71.
9. Prasad N, Isles C. Ambulatory blood pressure monitoring: a guide for general practitioners. BMJ 1996; 313(7071): 1535–41.
10. Mancia G, Di Renzo M, Parati G, Grassi G. Sympathetic activity, blood pressure variability and end organ damage in hypertension. J Hum Hypertens 1997; 11 Suppl 1: S3–8.
11. Tasić I, Lović B, Deljanin-Ilić M, Ilić S, Milovanović I, Đorđević D, et al. Blood pressure variability and left ventricular mass in hypertensive patients. Balneoclimatologia 1997; (Supl 1): 249–55. (Serbian)
12. Zakopoulos NA, Ikonomidis I, Vemmos KN, Manios E, Spiliopoulou I, Tsivgoulis G, et al. Twenty-four-hour heart rate and blood pressure are additive markers of left ventricular mass in hypertensive subjects. Am J Hypertens 2006; 19(2): 170–7.
13. Ijiri H, Kohno I, Yin D, Iwasaki H, Takusagawa M, Iida T, et al. Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in dipper and nondipper patients with essential hypertension. Jpn Circ J 2000; 64(7): 499–504.
14. Kaneda R, Kario K, Hoshide S, Umeda Y, Hoshide Y, Shimada K. Morning blood pressure hyper-reactivity is an independent predictor for hypertensive cardiac hypertrophy in a community-dwelling population. Am J Hypertens 2005; 18(12 Pt 1): 1528–33.
15. Sideris DA, Kontoyannis DA, Michalis L, Adractas A, Moulopoulos SD. Acute changes in blood pressure as a cause of cardiac arrhythmias. Eur Heart J 1987; 8(1): 45–52.
16. Messerli FH. Hypertension and sudden cardiac death. Am J Hypertens 1999; 12(12 Pt 3): 181S–188S.
17. Frimm CD, Trezza B, Gruppi C, Medeiros C, Cúri M, Krieger E. Left ventricular hypertrophy predicts outcome of hypertension regardless of the type of ventricular arrhythmia present. J Hum Hypertens 1999; 13(9): 617–23.
18. Saadeh AM, Jones JV. Predictors of sudden cardiac death in never previously treated patients with essential hypertension: long-term follow-up. J Hum Hypertens 2001; 15(10): 677–80.
19. Galinier M, Balanescu S, Fourcade J, Dorobantu M, Boveda S, Massabuau P, et al. Prognostic value of ventricular arrhythmias in systemic hypertension. J Hypertens 1997; 15(12 Pt 2): 1779–83.
20. Tripepi G, Fagugli RM, Dattolo P, Parlongo G, Mallamaci F, Buoncristiani U, et al. Prognostic value of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and of night/day ratio in nondiabetic, cardiovascular events-free hemodialysis patients. Kidney Int 2005; 68(3): 1294–302.
21. Boggia J, Li Y, Thijss L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. Lancet 2007; 370(9594): 1219–29.

Rad je primljen 26. XI 2007.



# Rani rezultati resekcije jetre zbog metastaza kolorektalnog karcinoma

Early results of liver resection due to metastases of colorectal carcinoma

Radenko Koprivica\*, Božina Radević\*, Goran Tošović\*, Ranka Koprivica†,  
Radmila Smiljanic‡

Zdravstveni centar Užice, \*Hirurška služba, †Radiološka služba,

‡Služba transfuziologije, Užice

## Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Metastaze u jetri najčešće su posledica hemato-genog širenja kolorektalnog karcionoma. Cilj rada bio je da se analiziraju rani rezultati operativnog lečenja bolesnika sa metastazama kolorektalnog karcinoma u jetri. **Metode.** Retrospektivno-prospektivnom studijom obuhvaćeno je 387 bolesnika operisanih i lečenih na hirurškom odeljenju Zdravstvenog centra Užice u periodu od 1.1.2005 do 31.12.2007. Svi bolesnici praćeni su po onkološko-hirurškom protokolu. Procjenjivan je funkcionalni status jetre, posebno kod bolesnika podvrgnutih hemoterapiji. Dijagnostički protokol je dalje podrazumevao kolor dopler ultrazvučni pregled jetre i portnog sistema kao i spiralnu kompjuterizovanu tomografiju sa angiografijom. Kod 9 bolesnika (5,7%) učinjena je eksplorativna laparotomija. **Rezultati.** Od ukupnog broja bolesnika, metastaze u jetri imalo je 157 bolesnika (40,6%), sinhrone 78 (20,15%) i metahrone 79 (20,45%). Indikacija za resekciju jetre postavljena je kod 42 (26,7%), a uspešno su operisana 33 bolesnika (21%). Bilo je 18 žena i 15 muškaraca, prosečne starnosti 60,09 (42–81) godina. Do četiri metastaze imalo je 90,9%, a pet i više 9,09% bolesnika. Prosečno, u 2,6 segmenta jetre bilo su metastaze. Solitarnih metastaza bilo je 21,2% (7), multiplih unilobusnih 63,6% (21) i multiplih bilobusnih 15,15% (5). Anatomskih resekcija jetre bilo je 60,6%, a atipičnih resekcija 39,4%. Do dva segmenta jetre resektovana su kod 31,1%, a četiri segmenta kod 30,3% operisanih. Prosečan broj resektovanih segmenata bio je 2,65, a dužina operacije 143 minuta. Kod 39,4% bolesnika korišćena je tehnika selektivne vaskularne izolacije jetre, prosečnog trajanja 38 minuta. Kod 30,3% resekcija korišćen je *cell saver*, 70% operisanih dobio je transfuziju. Transfundovano je prosečno 493 ml krvi. Od ukupnog broja resekcija, 90,9% bile su  $R_0$  resekcije, a 9,09%  $R_1$ . Prosečna hospitalizacija iznosila je 10,6 dana. Morbiditet je bio 15,15%, a mortalitet 3,03%. Tokom šestomesečnog praćenja nije bilo mortaliteta niti recidiva metastaza u jetri. **Zaključak.** Anatomska resekcija jetre sa selektivnom vaskularnom hepatičnom eksluzijom uz upotrebu ultraharmoničnog skalpela i *cell saver* efektan je i pouzdan način smanjenja intraoperativnih i postoperativnih komplikacija, sa dobrim operativnim rezultatima.

## Ključne reči:

kolorektalne neoplazme; jetra, neoplazme; hirurgija, operativne procedure; lečenje, ishod; prognoza; preživljavanje, stepen.

## Abstract

**Background/Aim.** Liver metastases are most frequently the result of colorectal carcinoma. The aim of this study was to analyse early results of operative treatment of the patients with the liver metastases of colorectal carcinoma. **Methods.** This retrospective, prospective study included 387 patients with colorectal carcinoma operated during the period from 2005–2007. All the patients were submitted to oncologic surgery protocol. The functional state of the liver was assessed, especially in the patients with chemotherapy. Diagnostic protocol further included color Doppler ultrasonography of the liver and port system, as well as spiral computed tomography including angiography. Nine (5.7%) of the patients were submitted to explorative laparotomy. **Results.** Of all the patients 157 (40.6%) had metastases in the liver, synchronous 78 (20.15%) and metachronous 79 (20.45%), Forty two (26.7%) patients were indicated for the liver resection. In 33 (21%) of them it was performed successfully. There were 18 females and 15 males of the average age 60.09 (42–81) years. Up to 4 metastases had 90.9% of the patients and in 9.09% had up to 5 and more metastases. On average, metastases occupied 2.6 of the liver segments. There were 21.2% of solitary lesions (7 patients), 63.6% of multiple unilobular (21 patients) and 15.15% of multiple bilobular metastases (5 patients). Liver resection was done using ultraharmonic scalpel. At spacious liver resections we used a device for intraoperative saving of blood (cell saver) and applied a technique of selective hepatic vascular exclusion. An average disease-free interval was 16.7 months. There were 60.6% of anatomical liver resections and 39.4% of atypical resections. In 31.1% of the operated patients we made resection on up to two segments of the liver and in 30.3% we made resection of four segments. An average number of segments where resection had been performed was 2.65 and the duration of operation was 143 minutes. In 39.4% of the cases we used a technique of liver vascular isolation, an average duration was 38 minutes. In 30.3% of resections we used cell saver and 70% of operated patients were transfused. On average, 493 ml of blood was transfused. Of the total number of resections, 90.9% was of the type  $R_0$ , 9.09% of the type  $R_1$ . An average duration of postoperative hospitalization was 10.6 days. Operative morbidity rate was 15.15% and operative mortality 3.03%. During a six-month observing there were not any mortality or repeated metastases in liver. **Conclusion.** Anatomic liver resection including selective vascular hepatic excision by the use of an ultraharmonic scalpel and cell saver is considered to be efficient and secure method for the reduction of intraoperative and postoperative complications rendering good surgical results.

## Key words:

colorectal neoplasms; liver neoplasms; surgical procedures, operative; treatment outcome; prognosis; survival rate.

## Uvod

U jetri su najčešće metastaze kolorektalnog karcinoma, koji je u Evropi na drugom mestu po učestalosti među svim karcinomima<sup>1</sup>. Pri operaciji primarnog tumora kolorektuma metastaze u jetri nalaze se kod oko 15–25% bolesnika. Kada se metastaze u jetri pojave šest i više meseci posle operacije primarnog tumora govorimo o metahronim metastazama sa incidencijom od 20–30%<sup>2–4</sup>. Moderne dijagnostičke procedure, napredak hirurške tehnike i hemoterapija poboljšale su prognozu bolesti. Neoperisani bolesnici sa metastazama u jetri imaju lošu pognozu – 70% ne preživi godinu dana, a trogodišnje preživljavanje skoro je 0%. Naprotiv, pri resekciji jetre petogodišnje preživljavanje je u rasponu 20–51%<sup>2,5–7</sup>.

Cilj rada bio je da se analiziraju rezultati operativnog lečenja bolesnika sa metastazama kolorektalnog karcinoma u jetri.

## Metode

Retrospektivno-prospektivnom studijom obuhvaćeno je 387 bolesnika operisanih i lečenih na hirurškom odeljenju Zdravstvenog centra Užice u periodu od 1.1.2005 do 31.12.2007. Svi bolesnici praćeni su po onkološko-hirurškom protokolu. Procenjivan je funkcionalni status jetre, posebno kod bolesnika podvrgnutih hemoterapiji. Dijagnostički protokol je dalje podrazumevao kolor dopler ultrazvučni pregled jetre i portnog sistema kao i spiralnu kompjuterizovanu tomografiju sa angiografijom.

Transekacija jetre rađena je ultraharmoničnim skalpelom. Kod opsežnih resekcija jetre koristili smo aparat za intraoperativno spasavanje krvi (*cell saver*) i selektivnu hepatičnu vaskularnu ekskluziju.

nička. Solitarne promene postojale su kod sedam (21,2%), multiple unilobulsne metastaze kod 21 (63,6%) i multiple bilobulsne metastaze kod pet bolesnika (15,15%). Metastaze su postojale kod prosečno 2,6 segmenata jetre. Jedan segment bio je zahvaćen kod sedam bolesnika (21,2%), dva segmenta kod osam (24,2%), tri kod devet (27,27%), četiri kod sedam (21,2%) i pet segmenata kod dva bolesnika (6,06%).

Eksploracija je učinjena kod devet bolesnika (5,7%), i to kod tri zbog karcinoze peritoneuma, kod dva zbog pozitivnih limfnih čvorova hepatoduodenalskog ligamenta i trunks celijakusa, kod tri zbog difuznih metastaza i kod jednog bolesnika zbog tumorske infiltracije retrohepatične donje šupljve vene.

Resekcija jetre izvršena je kod 31 bolesnika kroz „mercedes-benz“ laparotomiju, a samo kod dva bolesnika pristupom po Makučiju, uz selektivnu epiduralnu anesteziju i održavanje niskih vrednosti centralnog venskog pritiska. Aparat za intraoperativno spasavanje krvi korišćen je samo kod vrlo opsežnih resekcija.

Metahrone metastaze javljale su se u periodu od 6 do 24 meseca kod 84,82% bolesnika. Prosečni *disease-free* interval iznosio je 16,7 meseci.

Kod devet ispitanih sa sinhronim metastazama urađena je simultana operacija kolona-rektuma i resekcija jetre.

Simultane operacije kolona-rektuma i resekcije jetre koje su primenjivane kod bolesnika sa sinhronim metastazama jetre prikazane su u tabeli 1.

Segmentno orientisana, anatomska resekcija jetre češće je primenjivana kod 20 operisanih (60,6%), dok je kod 13 bolesnika (39,4%) učinjena atipična resekcija jetre. Do dva segmenta jetre resektovana su kod 31,1%, a četiri segmenta kod 30,3% operisana bolesnika.

**Tabela 1**

### Simultane operacije kolona-rektuma i resekcija jetre kod bolesnika sa sinhronim metastazama jetre

| Vrsta operacije  | Broj bolesnika |
|--|----------------|
| <i>Resection recti anterior superior</i> sa levom lateralnom heptektomijom (bisegmentektomija) | 1              |
| <i>Resection recti anterior inferior</i> sa atipičnom resekcijom jetre                         | 3              |
| Leva hemikolektomija sa atipičnom resekcijom jetre   | 4              |
| Desna hemikolektomija sa desnom heptektomijom  | 1              |
| <b>Ukupno</b>  | <b>9</b>       |

## Rezultati

Od ukupno operisanih 387 bolesnika sa kolorektalnim karcinomom, metastaze u jetri imalo je 157 bolesnika (40,6%), i to sinhronne 78 (20,15%), a metahrone 79 (20,45%). Kod 42 bolesnika (26,7%) postavljena je indikacija za hirurško lečenje, a kod 33 (21%) je uspešno izvršena resekcija. Bilo je 18 žena (54,5%) i 15 muškaraca (45,5%), prosečne starosti 60,09 godina (42–81 godina). Primarni tumor rektuma imalo je 42,4%, sigmoidnog kolona 21,6%, descendenter kolona 18,2%, transverzalnog kolona sa fleksurom 6,06 % i cekuma sa ascendentim kolonom 9,09% bolesnika. Metastaze su kod devet bolesnika (27%) bile sinhronne, a kod 24 (73%) metahrone. Hemoterapiju pre resekcije jetre dobilo je 23 bolesnika (69,7%).

Prosečno, nadene su 2,84 metastaze. Do četiri promene imalo je 90,9%, a pet i više metastaza imalo je 9,09% boles-

nički. Solitarne promene postojale su kod sedam (21,2%), multiple unilobulsne metastaze kod 21 (63,6%) i multiple bilobulsne metastaze kod pet bolesnika (15,15%). Metastaze su postojale kod prosečno 2,6 segmenata jetre. Jedan segment bio je zahvaćen kod sedam bolesnika (21,2%), dva segmenta kod osam (24,2%), tri kod devet (27,27%), četiri kod sedam (21,2%) i pet segmenata kod dva bolesnika (6,06%).

Eksploracija je učinjena kod devet bolesnika (5,7%), i to kod tri zbog karcinoze peritoneuma, kod dva zbog pozitivnih limfnih čvorova hepatoduodenalskog ligamenta i trunks celijakusa, kod tri zbog difuznih metastaza i kod jednog bolesnika zbog tumorske infiltracije retrohepatične donje šupljve vene.

Resekcija jetre izvršena je kod 31 bolesnika kroz „mercedes-benz“ laparotomiju, a samo kod dva bolesnika pristupom po Makučiju, uz selektivnu epiduralnu anesteziju i održavanje niskih vrednosti centralnog venskog pritiska. Aparat za intraoperativno spasavanje krvi korišćen je samo kod vrlo opsežnih resekcija.

Metahrone metastaze javljale su se u periodu od 6 do 24 meseca kod 84,82% bolesnika. Prosečni *disease-free* interval iznosio je 16,7 meseci.

Kod devet ispitanih sa sinhronim metastazama urađena je simultana operacija kolona-rektuma i resekcija jetre.

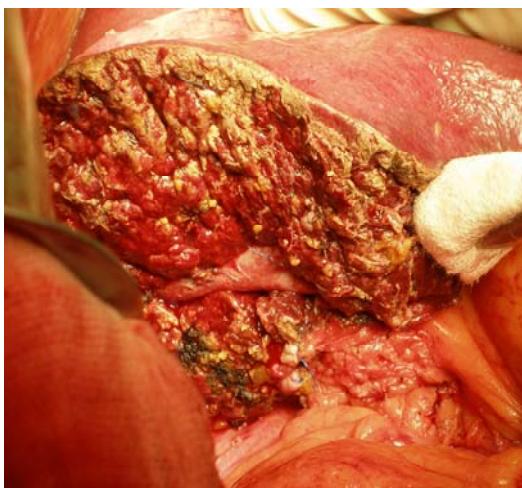
Simultane operacije kolona-rektuma i resekcije jetre koje su primenjivane kod bolesnika sa sinhronim metastazama jetre prikazane su u tabeli 1.

**Tabela 2**

### Resekcije jetre primenjivane kod bolesnika sa metastazama u jetri porekla kolorektalnog karcinoma

| Vrsta resekcije jetre    | Bolesnici |               |
|--------------------------|-----------|---------------|
|                          | n         | %             |
| Leva heptektomija        | 5         | 15,15         |
| Desna heptektomija       | 5         | 15,15         |
| Bisegmentektomija        | 3         | 9,09          |
| Segmentektomija          | 7         | 21,2          |
| Atipična resekcija jetre | 13        | 39,4          |
| <b>Ukupno</b>            | <b>33</b> | <b>100,00</b> |

Intraoperativni nalaz nakon desne heptektomije prikazan je slikom 1.



Sl. 1 – Intraoperativni nalaz nakon desne hepatektomije

Prosečan broj resektovanih segmenata po operaciji iznosio je 2,65 (min. 1, max. 5 segmenata). Dužina operacije je iznosila prosečno 143 minuta (70–247 min).

Kod većih resekcija korišćena je tehnika hepatične vaskularne izolacije. Kod 13 operisanih (39,4%) korišćena je tehnika vaskularne izolacije jetre, i to kod 10 (77%) selektivno klemovanje portne trijade za resektovani lobus i kod tri (23%) intermitentno klemovanje hepatoduodenalskog ligamenta (po Pringlu). Prosečno vreme hepatične vaskularne izolacije iznosilo je 38 minuta.

Tokom 10 resekcija (30,3%) korišćen je *cell saver*, što je značajno smanjilo upotrebu transfuzije krvi tokom rada. Ukupno 23 (70%) operisana bolesnika dobila su transfuziju krvi. Prosečno je transfundovano 493 ml krvi. Kod deset bolesnika kod kojih je korišćen *cell saver* vraćeno je prosečno 531 ml autologne krvi.

U našem materijalu 30 (90,9 %) bile su R<sub>0</sub>, a tri (9,09%) R<sub>1</sub> resekcije.

Stopa morbiditeta je iznosila 15,15%. Kod dva bolesnika javio se hidrotoraks desno, kod jednog krvarenje, jedan bolesnik imao je žučnu fistulu, a jedan infekciju rane. Reintervencija je rađena kod krvarenja nakon segmentektomije i kod bolesnika sa bilijarnom fistulom i perihepatičkim kolekcijama.

Letalitet je iznosio 3,03%. Smrtni ishod nastupio je kod jednog bolesnika kod koga se posle desne hepatektomije pojavila žučna fistula koja je zahtevala reoperaciju.

Bolesnici su u jedinici intenzivne nege boravili od 2 do 27 dana (prosečno četiri dana), a prosečna postoperativna hospitalizacija trajala je 10,6 dana.

Tokom šestomesečnog praćenja bolesnika nije bilo smrtnih slučajeva niti recidiva metastaza u jetri.

## Diskusija

Distribucija karcinoma kolona i rektuma kod naših bolesnika odgovara distribuciji na nivou Srbije<sup>8</sup>. Oko 8–10% bolesnika sa kolorektalnim karcinomom su kandidati za kurativnu resekciju jetre<sup>9,10</sup>. Kod 8,52% bolesnika urađena je resekcija jetre. Više autora zabeležilo je bolje rezultate resekcije zbog metahronih nego sinhronih metastatskih tumora

jetre<sup>5,11,12</sup>. Indikacije i kontraindikacije za resekciju jetre zbog metastaza kolorektalnog karcinoma nisu precizno definisane<sup>12</sup>. Prema tzv. „Ekberg kriterijumima“ iz 1986. godine koji su kasnije modifikovani, kontraindikacije za resekciju su: nemogućnost postizanja R<sub>0</sub> resekcije (povremeno opravданa kao simptomatska palijacija), prisustvo pozitivnih limfnih nodusa u jetrenom hilusu i ekstrahepatička raširenost bolesti<sup>13</sup>. Solitarne resekabilne metastaze u plućima nisu kontraindikacija za resekciju jetre<sup>6,13,14</sup>. Jedan bolesnik je imao resekabilnu meta promenu u plućima. Broj metastaza u jetri, *disease-free* interval, dijametar lezije, vrednost tumor markera, resepciona marga od 10 milimetara i odsustvo ekstrahepatičke diseminacije bolesti prediktori su udaljenih rezultata<sup>11,12,15,16</sup>. Mnogi autori navode važnost dužine *disease-free* intervala u preživljavanju, dok drugi jedino metahrone metastaze sa kratkim *disease-free* intervalom ispod šest meseci navode kao prediktor smanjenog preživljavanja<sup>11,12,15</sup>. Prosečan *disease free* interval naših bolesnika bio je 16,7 meseci, a do 12 meseci iznosio je kod 22,2% obolelih. Lokacija primarnog tumora u rektumu, T<sub>4</sub> stadijum tumora, pozitivne limfne žlezde mezenterijuma i slaba diferencijacija tumora češći su kod bolesnika sa sinhronim metastazama<sup>6,11,14</sup>. Generalno, bolesnici sa metastazama većim od 5 cm u promeru imaju lošiju prognozu<sup>1,5–7</sup>. Više od četiri metastaze, zahvaćenost više segmenata jetre i bilateralna lokализacija metastaza smanjuju procenat anatomske resekcije, a time i procenat R<sub>0</sub> resekcija, smanjujući i petogodišnje preživljavanje<sup>7,17</sup>. Međutim, ako je postignuta R<sub>0</sub> resekcija nema prognostičke signifikantne razlike između broja i položaja metastaza i dužine preživljavanja<sup>18</sup>. Preživljavanje bolesnika kod resekcije jetre u grupi sa više od 4 metastaze naspram grupe sa 2–3 metastaze, odnosno naspram grupe sa solitarnim metastazama, statistički je značajno i kreće se u rasponu 24–29%; 31–32%; 46–47%, respektivno. Ipak, to nije argument da se bolesnici sa više od četiri metastaze ne operišu<sup>7,14</sup>. Sheele i sar.<sup>18</sup>, analizirajući preživljavanje 48 bolesnika nakon R<sub>0</sub> resekcije grupe sa više od 4 i grupe od 1–3 meta promene, ne nalaze statistički značajnu razliku.

Anatomska resekcija daje bolje udaljene rezultate nego atipična resekcija jetre<sup>19</sup>. Danas se više od 50% jetrenog parenhima rutinski resektuje, a dvovremene resekcije uz upotrebu okluzije vene porte dozvoljavaju resekciju i do 80% parenhima<sup>19</sup>. U seriji od 1 803 ispitanika, resektovana su prosečno 3,3 segmenta jetre, a kod 87% bolesnika učinjena je anatomska resekcija jetre<sup>20</sup>. Mi smo resektovali prosečno 2,65 segmenata, a anatomsku resekciju jetre uradili smo kod 60,6% bolesnika. Anatomske resekcije jetre redukuju učestalost R<sub>1</sub> resekcije i statistički značajno poboljšavaju preživljavanje<sup>11,20</sup>. Mnogi autori ne nalaze signifikantu razliku između anatomske i atipične resekcije jetre, a niži morbiditet i mortalitet, uz slično preživljavanje, navode kao prednosti atipične resekcije<sup>21,22</sup>. Multiple metastaze, uz slab primarni T stejdžing tumora, prediktori su smanjenog preživljavanja, a pozitivna resepciona marga je prediktor slabog *disease-free* preživljavanja<sup>22</sup>. U našoj studiji urađeno je 90,9% R<sub>0</sub> resekcija što je u korelaciji sa rezultatima iz literature<sup>5,6,16,20</sup>. Transekacija jetre ultraharmoničnim skalpelom ima prednosti u poređenju sa drugim metodama: minimalno oštećenje he-

patičnog parenhima, dobra identifikacija bilijarnih i vaskularnih struktura i egzaktna hemostaza<sup>23,24</sup>. Kod svih operisanih bolesnika korišćen je ultraharmonični skalpel.

Kriterijumi po kojima se postavlja indikacija za izvođenje simultane operacije tumora debelog creva i resekcije jetre nisu još uvek precizno definisani. Slabo diferentovani tumori kolorektuma ne operišu se simultano. Ako je tumor kolona i rektuma u T<sub>4</sub> stadijumu, ako su prisutna više od četiri pozitivna limfna nodusa oko primarnog tumora, ako postoji lokalna infiltracija i više od tri metastaze u jetri treba sprovesti neoadjuvantu hemioterapiju pre resekcije jetre. Simultano se može izvoditi operacija tumora desnog kolona i opsežna resekcija jetre. Uz tumore levog kolona i rektuma preporučuje se simultana atipična, *minor* resekcija jetre<sup>25-27</sup>. Simultane operacije radili smo kod bolesnika sa dobro diferentovanim T<sub>2</sub> i T<sub>3</sub> tumorima, sa manje od tri metapromene u jetri, kod bolesnika bez metaboličkog deficitia i dobrog opštег stanja.

Selektivna hepatična vaskularna ekskluzija sigurna je i efektna tehnika za kontrolu krvarenja kod velikih resekcija jetre. Krvarenje je najčešće tokom parenhimske disekcije i reperfuzije nakon deklemovanja, prilikom parafisanja u porti hepatis, hepatičnih vena i vene kave inferior. Totalna hepatička vaskularna ekskluzija ne preporučuje se zbog vremena tople ishemije jetre i hemodinamskih nestabilnosti pri klemovanju donje šuplje vene i koristi se veoma selektivno, obično kod povreda. Preporučuje se tranzitorno deklemovanje hepatoduodenalskog ligamenta na svakih 15 minuta<sup>28,29</sup>. Vreme klemovanja portne trijade za resektovani lobus iznosilo je 38 minuta, što je u korelaciji sa podacima iz literature<sup>20,29,30</sup>. Bolesnici su dobijali prosečno 493 ml krvii.

Kod upotrebe *cell saver* vraćano je prosečno 531 ml autologne krvi. Gubitak krvi kod naših bolesnika nizak je, u svetlu podataka iz drugih objavljenih studija<sup>29,30</sup>. Intraoperativno, primenjivano je spasavanje krvi kod svih bolesnika sa opsežnim resekcijama. Nije dokazano da se autotransfuzijom diseminuje maligna bolest. Mišljenja o tome oprečna su – od toga da nikakve mere filtriranja i obavezognog zračenja spase-ne krvi nisu potrebne (jer se u autotransfundovanoj krvi nalazi manje malignih ćelija nego u venskoj krvi koja iz tumora prelazi u sistemsku cirkulaciju), pa do obavezognog ozračivanja i filtriranja prikupljene krvi<sup>31,32</sup>.

Producetak operacije, ekstenzivnost resekcije (posebno pojava bilijarne fistule i perihepatične kolekcije nakon ekstenzivne desne heptektomije), resekcija vene kave, simultana resekcija kolona i jetre, gubitak krvi i perioperativna transfuzija krvi prediktori su morbiditeta i mortaliteta. Morbiditet je bio 15,15%, niži nego u navedenim serijama, a mortalitet 3,03% kompatibilan je sa rezultatima drugih studija<sup>20,29,30</sup>.

### Zaključak

Anatomska resekcija jetre sa selektivnom vaskularnom hepatičnom ekskluzijom uz upotrebu ultraharmoničnog skalpela i *cell saver* efektan je i pouzdan način smanjenja intraoperativnih i postoperativnih komplikacija, sa dobrim operativnim rezultatima. U Zdravstvenom centru Užice sa uspehom se rade resekcije jetre zbog metastaza kolorektalnog karcinoma sa prihvatljivim morbiditetom i mortalitetom i dobrim neposrednim rezultatima.

### LITERATURA

1. Townsend CM. Neoplasms of liver. In: Sabiston Textbook of Surgery. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 999–1029.
2. Hirai I, Kimura W, Fuse A, Isobe H, Hachiya O, Moriya T, et al. Surgical management for metastatic liver tumors. Hepatogastroenterology 2006; 53(71): 757–63.
3. Song TJ, Adusumilli P, Fong Y. Prognostic factors in the evaluation of colorectal liver metastases. Chirurg 2005; 76(6): 535–6, 538–42. (German)
4. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). Ann Surg 2004; 240(3): 438–47.
5. Bechstein WO, Golling M. Standard surgical resection of colorectal liver metastases. Chirurg 2005; 76(6): 543–51. (German)
6. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg 1999; 230(3): 309–18.
7. Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H. Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. Br J Surg 1999; 86(3): 332–7.
8. Krivokapić Z, Petrović J, Dimitrijević I, Jovanović D. Modern treatment of colorectal cancer – expirience in Serbia. Colorectal cancer surgery. Standards end Novelities. Symposium: European Federation of Colorectal Surgery Ljubljana, 11.05.2006;
9. Tanaka K, Shimada H, Ueda M, Matsuo K, Endo I, Togo S. Long-term characteristics of 5-year survivors after liver resection for colorectal metastases. Ann Surg Oncol 2007; 14(4): 1336–46.
10. Bismuth H, Adam R, Lévi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg 1996; 224(4): 509–20.
11. Takahashi S, Konishi M, Nakagohri T, Gotohda N, Saito N, Kinoshita T. Short time to recurrence after hepatic resection correlates with poor prognosis in colorectal hepatic metastasis. Jpn J Clin Oncol 2006; 36(6): 368–75.
12. Jonas S, Thelen A, Benckert C, Spinelli A, Sammain S, Neumann U, et al. Extended resections of liver metastases from colorectal cancer. World J Surg 2007; 31(3): 511–21.
13. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hägerstrand I, Ranstam J, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. Br J Surg 1986; 73(9): 727–31.
14. Fong Y, Coben AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, et al. Liver resection for colorectal metastases. J Clin Oncol 1997; 15(3): 938–46.
15. Aldrighetti L, Castoldi R, Di Palo S, Arru M, Stella M, Orsenigo E, et al. Prognostic factors for long-term outcome of hepatic resection for colorectal liver metastases. Chir Ital 2005; 57(5): 555–70. (Italian)
16. Elias D, Liberale G, Vernerey D, Pocard M, Ducreux M, Boige V, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when re-

- sectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol* 2005; 12(11): 900–9.
17. *Cady B, Jenkins RL, Steele GD Jr, Lewis WD, Stone MD, McDermott WV*, et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg* 1998; 227(4): 566–71.
  18. *Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Grube T, Hohenberger W, Stangl R, Schmidt K*. Resection of colorectal liver metastases. What prognostic factors determine patient selection? *Chirurg* 2001; 72(5): 547–60. (German)
  19. *Kornprat P, Jarnagin WR, Gonen M, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH*, et al. Outcome after hepatectomy for multiple (four or more) colorectal metastases in the era of effective chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(3): 1151–60.
  20. *Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S*, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002; 236(4): 397–406.
  21. *Wanebo HJ, Chu QD, Vezzereidis MP, Soderberg C*. Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg* 1996; 131(3): 322–9.
  22. *Finch RJ, Malik HZ, Hamady ZZ, Al-Mukhtar A, Adair R, Prasad KR*, et al. Effect of type of resection on outcome of hepatic resection for colorectal metastases. *Br J Surg* 2007; 94(10): 1242–8.
  23. *Smyrniotis V, Arkadopoulos N, Kostopanagiotou G, Farantos C, Vasiliou J, Contis J*, et al. Sharp liver transection versus clamp crushing technique in liver resections: a prospective study. *Surgery* 2005; 137(3): 306–11.
  24. *Ferko A, Plodr M, Dobes D, Subrt Z*. Sharp transsection of the parenchyma in liver resection. *Rozhl Chir* 2003; 82(8): 407–12. (Czech)
  25. *Jovine E, Biolchini F, Talarico F, Lerro FM, Mastrangelo L, Selleri S*, et al. Major hepatectomy in patients with synchronous colorectal liver metastases: whether or not a contraindication to simultaneous colorectal and liver resection? *Colorectal Dis* 2007; 9(3): 245–52.
  26. *Capussotti L, Vigano' L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Ribero D, Polastri R*. Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(3): 1143–50.
  27. *Minagawa M, Yamamoto J, Miwa S, Sakamoto Y, Kokudo N, Kosuge T*, et al. Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis. *Arch Surg* 2006; 141(10): 1006–12.
  28. *Minagawa M, Yamamoto J, Kosuge T, Matsuyama Y, Miyagawa S, Makuchi M*. Simplified staging system for predicting the prognosis of patients with resectable liver metastasis: development and validation. *Arch Surg* 2007; 142(3): 269–76.
  29. *Tsujita E, Taketomi A, Kitagawa D, Itoh S, Harimoto N, Gion T*, et al. Selective hepatic vascular exclusion for the hepatic resection of HCC. *Hepatogastroenterology* 2007; 54(74): 527–30.
  30. *Mutsaerts E, Zoetmulder F, Hart A, van Coevorden F*. Perioperative morbidity in hepatic surgery. *Hepatogastroenterology* 2007; 54(74): 458–62.
  31. *Hamm R, Dougherty M, Ridler BMF, Dow A, Munu J, Crundwell MC*, et al. Intraoperative autologous transfusion in urological surgery. *Transfusion Alternatives and Transfusion Medicine* 2004; 6(1 suppl): 24–25.
  32. *Hansen E*. Cell salvage in the presence of malignancy. *Transfusion Alternatives and Transfusion Medicine (TATM)* 2003; 5(5): 472–477.

Rad je primljen 11. XII 2007.

**Novi Oligogal®! Novi Oligogal®! Novi Oligogal®!**

# Tri važna razloga za **Oligogal® Cr** hrom



ŠEĆER



GOJAZNOST



MIŠIĆI

Oligogal® hrom je novi preparat iz grupe OLIGOelemenata farmaceutske kompanije Galenika. Jedan od najpoznatijih dijetetskih proizvoda u našoj zemlji, Oligogal Se (organski vezan selen sa vitaminima A, C i E) pojavio se 1989. godine. Bio je to odgovor na otkriće da je nedostatak selenia i antioksidanasa u ishrani povezan sa nastankom mnogih hroničnih bolesti: degenerativnih, malignih, kardiovaskularnih...

Danas, kada dijabetes i gojaznost poprimaju epidemijske razmere, Galenika sa zadovoljstvom predstavlja novi dijetetski proizvod iz iste grupe – Oligogal Cr. Jedna kapsula Oligogala Cr sadrži 50 µg hroma (III), organski vezanog za pivski kvasac. Oligogal Cr prvenstveno ima mesto kao dodatak ishrani u prevenciji dijabetesa, kao i dopuna terapiji dijabetesa u cilju poboljšanja dejstva insulina.

Hrom je esencijalni element, što znači da se mora uneti hranom jer ga organizam ne stvara. Neophodan je za delovanje insulina, hormona koji reguliše nivo šećera u krvi. Postoje podaci da je kod pacijenata sa dijabetesom snižena koncentracija hroma. Veći broj studija u svetu pratio je efekte primene hroma kod pacijenata sa dijabetesom i konstatovan je pad šećera u krvi, triglicerida, kao i porast dobrog holesterola.

Oligogal hrom se preporučuje takođe i gojaznim osobama u cilju smanjenja masnih naslaga, kao i sportistima i rekreativcima u cilju povećanja mišićne mase.





## Uticaj višestrukog livenja na debljinu metal-keramičkog međuspoja nikl-hrom i kobalt-hrom legura

Effect of recasting on the thickness of metal-ceramic interface of nickel-chromium and cobalt-chromium alloys

Nemanja Mirković\*, Miroslav Draganjac\*, Dragoslav Stamenković†,  
Ljubiša Ristić\*

Vojnomedicinska akademija, \*Klinika za stomatologiju, Beograd;  
†Stomatološki fakultet, Beograd

### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Ovo istraživanje sprovedeno je sa ciljem da se utvrdi uticaj ponovnog livenja nikl-hrom i kobal-hrom lebara na debljinu njihovog metal-keramičkog međuspoja u izradi fiksnih zubnih nadoknada. Metal-keramički međuspoj određuje njihov funkcijski integritet i sprečava oštećenje keramike u toku mastikacije. Ispitivanjem metal-keramičkih uzoraka treba pokazati da li se bazične legure za metal-keramiku mogu uspešno reciklirati bez rizika od smanjenja debljine njihovog metal-keramičkog međuspoja. **Metode.** Istraživanje je obavljeno kao eksperimentna studija. Izrađeno je po šest metal-keramičkih uzoraka legure nikl-hrom (Wiron99) i legure kobalt-hrom (Wirobond C). Ostaci legure su reciklirani kroz dvanaest generacija livenja uz dodatak 50% nove legure prilikom svakog ponovnog livenja. Za određivanje debljine metal-keramičkog međuspoja korišćena je *Energy Dispersive X-ray* (EDX) analiza (*Oxford Instruments*) i skeniranje elektronska mikroskopija (JEOL) zajedno sa kompjuterskim programom za kvantifikaciju vizuelnih informacija (KVI POPOVAC). **Rezultati.** Rezultati ovog ispitivanja ukazali su na značajne razlike između debljine metal-keramičkog međuspoja u svakoj ispitivanoj generaciji recikliranja. Ponovno livenje negativno se odrazilo na debljinu metal-keramičkog međuspoja ispitivanih legura. Istraživanjem je utvrđeno skoro linearno smanjenje modula elastičnosti do dvanaeste generacije recikliranja. **Zaključak.** Ponovno livenje legura nikl-hrom i kobalt-hrom ne može se preporučiti zbog smanjenja debljine metal-keramičkog međuspoja ovih legura. Umesto recikliranja legura, preporučuje se vraćanje ostataka legura proizvođačima.

**Ključne reči:**  
hrom, legure; recikliranje; krune.

### Abstract

**Introduction/Aim.** This research was done to establish recasting effects of nickel-chromium and cobalt-chromium alloys on the thickness of their metal-ceramic interface in making fixed partial dentures. Metal-ceramic interface determines their functional integrity and prevents damages on ceramics during mastication. Investigation of metal-ceramic samples is supposed to show if base metal alloys for metal-ceramics are successfully recycled without any risk of reduction of metal-ceramic interface thickness. **Methods.** The research was performed as an experimental study. Per six metal-ceramic samples of nickel-chromium alloy (Wiron99) and cobalt-chromium alloy (Wirobond C) were made each. Alloy residues were recycled through twelve casting generations with the addition of 50% of new alloy on the occasion of every recasting. Analysis Energy Dispersive X-ray (EDX) (Oxford Instruments) and Scanning Electron Microscope (SEM) analysis (JEOL) were used to determine thickness of metal-ceramic interface together with PC Software for quantification of visual informations (KVI POPOVAC). **Results.** Results of this research introduced significant differences between thickness of metal-ceramic interface in every examined recycle generation. Recasting had negative effect on thickness of metal-ceramic interface of the examined alloys. This research showed almost linear reduction of elastic modulus up to the 12<sup>th</sup> generation of recycling. **Conclusion.** Recasting of nickel-chromium and cobalt-chromium alloys is not recommended because of reduced thickness of metal-ceramic interface of these alloys. Instead of recycling, the alloy residues should be returned to the manufacturers.

**Key words:**  
chromium alloys; equipment revse; crowns.

## Uvod

Metal-keramičke fiksne zubne nadoknade predstavljaju estetski sistem sačinjen od metalne osnove i keramičkog sloja koji je tehnološkim postupkom sinterovanja vezan za metal. Metalna komponenta sistema zadužena je za mehaničku otpornost nadoknade, dok keramička komponenta daje sistemu visoke estetske kvalitete i biokompatibilnost<sup>1,2</sup>.

Najčešće korišćene legure za izradu metalne osnove metal-keramičkih fiksnih nadoknada danas su legure nikl-hrom i kobalt-hrom. U velikom broju evropskih zemalja legure nikl-hrom postepeno se izbacuju iz upotrebe, zbog mogućeg alergogenog i kancerogenog dejstva nikla, što uslovjava sve češću upotrebu legura kobalt-hrom<sup>3,4</sup>.

Najvažnija osobina koju bi trebalo da poseduju legure za izradu metal-keramičkih zubnih nadoknada je mogućnost da se keramika veže za metal. Vezivanje keramike za leguru vrši se preko oksida na površini legure. Sastav i debljina tog oksidnog sloja od suštinskog je značaja za dugotrajno vezivanje keramike i kliničku trajnost metal-keramičkih zubnih nadoknada<sup>5</sup>.

Prilikom sinterovanja (pečenja) keramike na metalnoj podlozi, pri visokim temperaturama, dolazi do istovremene difuzije različitih metalnih oksida u keramiku, kao i keramike u metal, i stvaranja zone tranzicije između ova dva materijala (međufaza metal-keramika) koja, u stvari, predstavlja metal-keramički međuspoj<sup>6,7</sup>. Na ovaj način ustupljava se hemijska veza između legure i keramike. Oksidi metalne legure ostvaruju kovalentne i jonske veze sa oksidima keramike, bez stvaranja novih hemijskih jedinjenja<sup>8</sup>.

McLean<sup>9</sup> je istakao značaj oksidnog sloja u međuspoju legure i keramike i odredio njegovu optimalnu debljinu. On navodi da suviše tanak oksidni sloj ima za posledicu slabu vezu legure i keramike, dok suviše deboj sloj rezultuje putotinom unutar samog oksida i sledstvenim odlubljivanjem keramike od legure. Optimalnom debljinom metal-keramičkog međuspoja smatra se oksidni sloj razvijen nakon livenja legure i sinterovanja keramike u strogo kontrolisanim uslovima, prema preporukama proizvođača ovih materijala. Ovakvo dobijen metal-keramički međuspoj ima različitu debljinu za različite legure, čiji broj kontinuirano raste na današnjem tržištu dentalnih materijala<sup>10</sup>.

Legure nikl-hrom i kobalt-hrom često se podvrgavaju višestrukom livenju (recikliranju), zbog uštede legure i smanjenja troškova izrade nadoknade. Prema preporukama proizvođača, prethodno livena legura mora se osvežiti dodatkom 50% nove legure. Na ovaj način nadoknađuju se mikrokomponente legure koje su izgubljene evaporacijom u toku topljenja i livenja legure. Upravo ove mikrokomponente legure imaju najveći značaj za razvoj njenog oksidnog sloja i formiranje metal-keramičkog međuspoja – veze sa keramikom. Neadekvatna debljina ili sastav metal-keramičkog međuspoja uslovljava slabiju jačinu veze legure i keramike, što može dovesti do oštećenja keramičkog sloja zubne nadoknade. Do oštećenja može da dođe i prilikom skidanja takve nadoknade sa zuba nosača, što predstavlja dodatnu traumu za bolesnika i zahteva izradu nove nadoknade<sup>3-15</sup>.

Pošto nikl-hrom i kobalt-hrom dentalne legure za metal-keramiku imaju veoma nisku tržišnu cenu, cilj ovog rada bio je da ispita uticaj višestrukog livenja na debljinu metal-keramičkog međuspoja ovih legura i da, na osnovu toga, preispita opravdanost njihovog recikliranja u procesu izrade metal-keramičkih zubnih nadoknada.

## Metode

Ispitivanjem su bile obuhvaćene dve legure istog proizvođača (Bego, Bremen, Nemačka), nikl-hrom legura tipa Wiron99 i kobalt-hrom legura tipa Wirobond C. Metalni uzorci dimenzija  $30 \times 5 \times 0,5$  mm dobijeni su postupkom topljenja i livenja legure u aparatu za livenje tipa „Fornax G“ firme „Bego“. Uzorci su obloženi keramičkom masom „VMK 95“ firme „Vita“ (Bad Säckingen, Nemačka) u dužini od 15 mm, širini od 5 mm i debljini od 1,2 mm. Sinterovanje keramike izvršeno je u keramičkoj peći „Vita Vacumat 2500“. Na ovaj način dobijeni su metal-keramički uzorci koji su pripremljeni za određivanje debljine metal-keramičkog međuspoja.

Višestruko livenje ispitivanih legura obavljeno je kroz trinaest generacija (jedno početno livenje i dvanaest generacija recikliranja legure), tako što je ostatak legure posle svakog livenja ispeskiran radi eliminacije površinskih oksida i dodat novoj leguri za ponovno livenje u odnosu 1:1.

Uzorci su bili podeljeni u odgovarajuće grupe po sledećim kriterijumima: tip legure (grupa A – uzorci nikl-hrom legure, grupa B – uzorci kobalt-hrom legure); broj livenja legure (grupe A0 i B0 – prvo livenje inicijalni uzorci od 100% nove legure); grupe A3 i B3 (treće recikliranje); grupe A6 i B6 (šesto recikliranje); grupe A12 i B12 (dvanaesto recikliranje).

Ispitivanje je bilo ograničeno samo na uzorce iz glavnih grupa (prvo livenje, treće, šesto i dvanaesto recikliranje). U svakoj grupi izrađeno je po šest metal-keramičkih uzorka, koji su zatim podvrgnuti određivanju debljine metal-keramičkog međuspoja.

Metal-keramički uzorci bili su uloženi u hladnopolimerujući akrilat „Simgal“ proizvođača „Galenika“ (Beograd), u kalupima oblika valjka. Zatim je ivica uzorka metalografski ispolirana upravno na metal-keramički međuspoj do finote  $0,25 \mu\text{m}$  (slika 1). Da bi se uzorci učinili provodljivim za elektronski snop mikroskopa, obloženi su zlatom u aparatu za jonsko bombardovanje zlatom „BAL-TEC“ (Balzers, Lichtenštajn).

Analiza *Energy Dispersive X-ray* (EDX) pripremljenih uzorka obavljena je pod sledećim uslovima: frekvencija elektronskog snopa 20 000 impulsa u sekundi, napon snopa 10 kV, vreme akvizicije 250 sekundi, analizirani opseg energije X zraka 0–10 keV (*Oxford Instruments*).

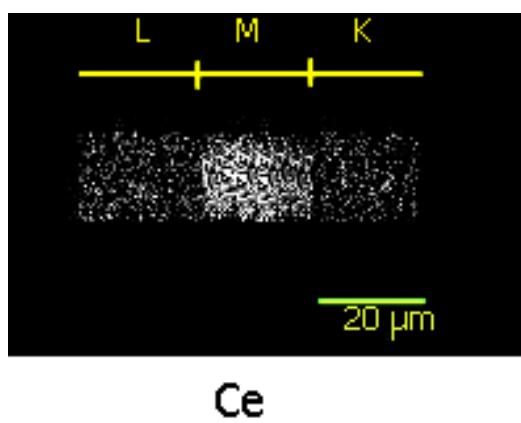
Metoda omogućava dobijanje površinskih mapa distribucije hemijskih elemenata u uzorku. Na svakoj površinskoj mapi vide se svetle tačke koje odgovaraju detektovanom hemijskom elementu, čija je gustina proporcionalna koncentraciji tog elementa u uzorku.

U ovom radu tako je praćeno prisustvo pojedinih elemenata u metal-keramičkom međuspoju, kao i njihov raspon

red u međuspoju nastao difuzijom metalnih elemenata u keramiku i obrnuto. Za najpokretljiviji element ispitivanih legura utvrđen je cerijum, čija je koncentracija najveća u prelaznoj oksidnoj zoni, sa ispoljenom difuzijom i u zonama keramike (slika 2).



Sl. 1 – Metalografski ispoliran metal-keramički uzorak



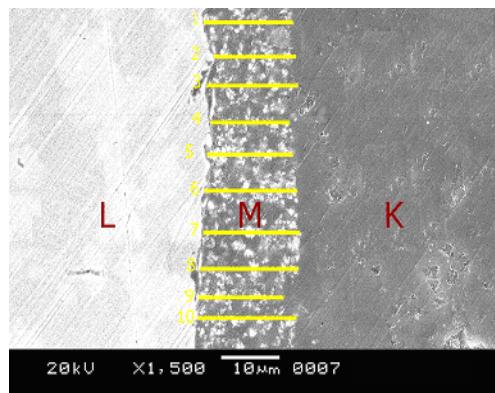
Sl. 2 – Površinska Energy Dispersive X-ray (EDX) mapa cerijuma

L – legura, M – međuspoj, K – keramika

Metal-keramički međuspoj vizuelno je uočen na skening elektronskom mikroskopu (JEOL). Međuspoj predstavlja pre-

laznu oksidnu zonu između legure i keramike, sa jasno uočljivim svetlijim poljima intenziteta metala (metalni oksidi).

Debljina međuspoja određena je pomoću kompjuterskog programa za kvantifikaciju vizuelnih informacija „KVI-POPOVAC“. Pod apsolutno istim uslovima uvećanja od 1 500 × merena je debljina metal-keramičkih međuspojeva svakog uzorka na 10 mesta i izračunate su srednje vrednosti (slika 3).



Sl. 3 – Merenje debljine metal-keramičkog međuspoja

L – legura, M – međuspoj, K – keramika

Istraživanje je obavljeno kao eksperimentna studija. U statističkoj obradi primjenjen je deskriptivni statistički metod, a rezultati su predstavljeni kao srednja vrednost i standardna devijacija. Značajnost razlike između obeležja posmatranja utvrđena je Studentovim *t* testom i prihvatana na nivou od 0,05 i većem.

## Rezultati

Rezultati određivanja debljine metal-keramičkog međuspoja legure nikl-hrom prikazani su u tabeli 1. Debljina međuspoja između legure i keramike posle svakog livenja opada je permanentno. Smanjenje debljine međuspoja visoko je statistički značajno kada se poredi sa debljinom međuspoja pri prethodnom livenju (A0:A3; A3:A6; A6:A12).

Rezultati određivanja debljine metal-keramičkog međuspoja legure kobalt-hrom prikazani su u tabeli 2. Izračunavanje modula elastičnosti metal-keramičkih uzoraka posle višestrukog livenja kobalt-hrom legure, pokazalo je slične promene kao kod nikl-hrom legure.

Tabela 1

### Prosečna debljina metal-keramičkog međuspoja legure Wiron99 data u μm

| Grupa uzoraka | Broj merenja | $\bar{x}$ | SD   | SE   | Min.  | Max.  |
|---------------|--------------|-----------|------|------|-------|-------|
| A0            | 6            | 53,33     | 1,97 | 0,80 | 49,92 | 55,68 |
| A3            | 6            | 41,36*    | 1,42 | 0,58 | 39,04 | 42,88 |
| A6            | 6            | 37,33*    | 0,90 | 0,37 | 35,72 | 38,40 |
| A12           | 6            | 25,69*    | 1,44 | 0,59 | 23,68 | 27,52 |

\*p < 0,001

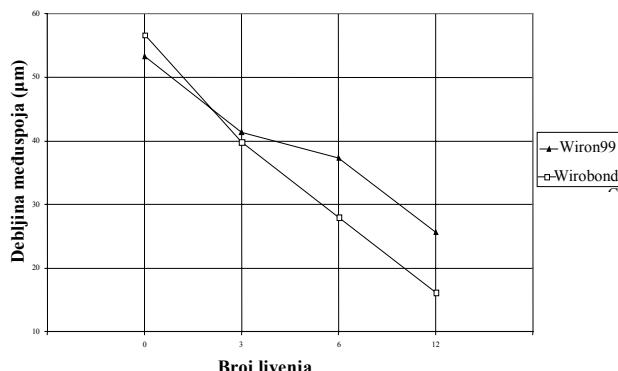
Tabela 2

### Prosečna debljina metal-keramičkog međuspoja legure Wirobond C data u μm

| Grupa uzoraka | Broj merenja | $\bar{x}$ | SD   | SE   | Min.  | Max.  |
|---------------|--------------|-----------|------|------|-------|-------|
| B0            | 6            | 56,67     | 0,90 | 0,37 | 55,04 | 57,60 |
| B3            | 6            | 39,80*    | 0,73 | 0,30 | 39,04 | 40,96 |
| B6            | 6            | 27,98*    | 0,95 | 0,39 | 26,88 | 29,44 |
| B12           | 6            | 16,22*    | 0,78 | 0,32 | 15,28 | 17,28 |

\*p < 0,001

Trend smanjenja bio je sličan za obe legure, ali je nešto blaži za leguru nikl-hrom (slika 4). Na grafikonu se zapaža da je uticaj višestrukog livenja legure na smanjenje debljine metal-keramičkog međuspoja nešto više bio izražen kod legure B (Wirobond C). Debljina međuspoja sa povećanjem broja livenja opadala je skoro linearno.



**Sl. 4 – Grafički prikaz promene debljine metal-keramičkog međuspoja legura**

Wiron99 i Wirobond C posle višestrukog livenja

### Diskusija

Funkcionalni integritet metal-keramičkih zubnih nadoknada zavisi u najvećoj meri od očuvanja integriteta metal-keramičkog međuspoja. Metal-keramički međuspoj dovoljne debljine i odgovarajućeg sastava doprinosi očuvanju veze legure i keramike i sprečava moguće odvajanje keramike u toku funkcijskih opterećenja zubne nadoknade u ustima bolesnika<sup>16</sup>. U svakodnevnoj kliničkoj praksi, relativno često se srećemo sa problemom pucanja ili odlubljivanja keramičkog sloja ovih nadoknada, a bez objašnjivog razloga za takav neuspeh, što bi se moglo dovesti u vezu sa višestrukim livenjem legure<sup>17</sup>. Deger i Caniklioglu<sup>6</sup> ukazuju na važnu ulogu sastava i homogenosti metal-keramičkog međuspoja u ostvarivanju kvalitetne veze sa keramikom.

Baran<sup>18</sup> ukazuje na činjenicu da je formiranje metal-keramičkog međuspoja nikl-hrom legura osjetljiv proces, na koji utiču sastav i mikrostruktura legure, temperatura i način oksidacije legure (u prisustvu kiseonika ili u vakumu) i laboratorijski uslovi rada. Isti autor navodi da prilikom oksidacije legure na visokoj temperaturi dolazi do gubitka lakooksidujućih elemenata iz legure i promena u njenoj mikrostrukturi, čime se objašnjava negativan uticaj višestrukog livenja neplemenitih legura na njihov sastav i mikrostrukturu.

Uticaj ponovne upotrebe neplemenitih legura na osobine oksidnog sloja legure nije dovoljno ispitana. Do sada, najviše je proučavan odnos između recikliranja neplemenitih legura i njihovih mehaničkih osobina. Preswood<sup>13</sup> je istraživao povezanost između višestrukog livenja nikl-hrom legure i promena u njenom sastavu i utvrdio da se sastav legure ne menja. Nije utvrđena značajna promena koncentracije glavnih i mikro elemenata legure. To je u suprotnosti sa nalazima Schäfera i Passlera<sup>19</sup>, koji su pokazali da sa brojem ponovljenih pretapanja opada sadržaj cerijuma u neplemenitim legurama. Značajan pad koncentracije cerijuma utvrđen je već

posle drugog pretapanja. Smanjenje koncentracije jednog ili više elemenata u leguri može rezultovati slabijim razvojem metal-keramičkog međuspoja i sledstvenim slabljenjem veze legure i keramike<sup>11, 19, 20</sup>.

Rezultati određivanja debljine metal-keramičkog međuspoja neplemenitih legura pokazuju permanentno smanjenje njegove debljine pri recikliranju kod obe ispitivane legure. Prosečna debljina međuspoja posle prvog livenja legure nikl-hrom iznosila je 53,33 µm, a posle dvanaestog recikliranja 25,69 µm. Kod legure kobalt-hrom zapaženo je smanjenje debljine sa 56,67 µm na 16,22 µm kroz dvanaest recikliranja legure. Dobijeni rezultati su veći u poređenju sa rezultatima Anusavicea i sar.<sup>7</sup>, koji su merili širinu zone metal-keramičke interakcije i dobili vrednosti od 12 µm do 18 µm. Međutim, od svih metalnih komponenata legure, autor je pratio difuzijsko kretanje samo nikla i hroma. U našem istraživanju, distribucijske mape (površinske i linijske) metal-keramičkih međuspojeva pokazale su znatno veću dubinu difuzije prema keramici ostalih elemenata legure, prvenstveno cerijuma i niobijuma. Iz tih razloga, širina celokupne zone metal-keramičke interakcije posle prvog livenja obe ispitivane legure imala je vrednost veću od 50 µm.

U prethodnom istraživanju pokazano je da sa povećanjem broja livenja legure opada jačina metal-keramičkog međuspoja ispitivanih uzoraka<sup>21</sup>. Smanjenje debljine metal-keramičkog međuspoja pri višestrukom livenju legure visoko je statistički značajno, saglasno promeni jačine međuspoja unutar istih legura. Korelativna analiza ova dva svojstva pokazuje visoku saglasnost uz koeficijent korelacije  $r = 0,86$  za leguru nikl-hrom i  $r = 0,79$  za leguru kobalt-hrom. Treba istaći da je ponašanje debljine međuspoja pri višestrukom livenju istovetno za obe legure ( $r = 0,976; p < 0,0001$ ).

Dobijeni rezultati u skladu su sa rezultatima Schieranoa i sar.<sup>10</sup>, koji su različitim oksidacionim tretmanom dobili različitu debljinu oksidnog sloja na površini legure zlato-paladijum. Merenjem jačine metal-keramičkog međuspoja, autori su utvrdili da veću jačinu veze legure i keramike ostvaruju uzorci koji su imali deblji oksidni sloj.

Mosleh i sar.<sup>22</sup> ukazali su na gubitak elemenata iz neplemenitih legura čak i posle prvog pretapanja sa 50% nove legure. Kao mehanizam smanjenja njihovog sadržaja u leguri navodili su kombinaciju evaporacije i apsorpcije od strane kiseonika.

Zato je najbolja preporuka za očuvanje originalne mikrostrukture i debljine metal-keramičkog međuspoja dentalnih legura njihova pravilna upotreba, bez ponovnog livenja prethodno upotrebljene legure<sup>1</sup>.

### Zaključak

Višestruko livenje nikl-hrom i kobalt-hrom legura za metal-keramiku značajno smanjuje debljinu metal-keramičkog međuspoja ovih legura, sa mogućim posledicama u vidu slabljenja veze legure i keramike i oštećenja keramičkog sloja nadoknade u toku funkcije žvakana.

Ponovno livenje bazičnih legura za metal-keramiku ne može se preporučiti ni iz ekonomskih razloga, jer je ostvarena ušteda prilikom recikliranja minimalna, nasuprot mogućem riziku od oštećenja zubne nadoknade.

## LITERATURA

1. Craig RG, Powers JM, Watabe JC, editors. Dental materials – properties and manipulations. St. Louis: Mosby; 2000.
2. Stamenković D, editor. Dental Materials. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2003. (Serbian)
3. Goodacre CJ, Bernal G, Rungcharassaeng K, Kan JY. Clinical complications in fixed prosthodontics. *J Prosthet Dent* 2003; 90(1): 31–41.
4. McLean JW. Evolution of dental ceramics in the twentieth century. *J Prosthet Dent* 2001; 85(1): 61–6.
5. Hegedus C, Daróczy L, Kökényesi V, Beke DL. Comparative microstructural study of the diffusion zone between NiCr alloy and different dental ceramics. *J Dent Res* 2002; 81(5): 334–7.
6. Değer S, Caniklioglu MB. Effects of tin plating on base metal alloy-ceramic bond strength. *Int J Prosthodont* 1998; 11(2): 165–72.
7. Anusavice KJ, Ringle RD, Fairhurst CW. Adherence controlling elements in ceramic-metal systems. II. Nonprecious alloys. *J Dent Res* 1977; 56(9): 1053–61.
8. Almilhati HJ, Giampaolo ET, Vergani CE, Machado AL, Pavarina AC. Shear bond strength of aesthetic materials bonded to Ni-Cr alloy. *J Dent* 2003; 31(3): 205–11.
9. McLean JW. The science and art of dental ceramics. Vol II. Chicago: Quintessence Publishing Company; 1980.
10. Schierano G, Bassi F, Audenino G, Pera P, Carossa S. Bond between gold alloy and ceramic in relation to the thickness of the oxide layer. *Minerva Stomatol* 1999; 48(12): 577–83.
11. Hong JM, Razegui ME, Lang BR. The effect of recasting on the oxidation layer of a palladium-silver porcelain alloy. *J Prosthet Dent* 1988; 59(4): 420–5.
12. Nelson DR, Palik JF, Morris HF, Comella MC. Recasting a nickel-chromium alloy. *J Prosthet Dent* 1986; 55(1): 122–7.
13. Presswood RG. Multiple recast of a nickel-chromium-beryllium alloy. *J Prosthet Dent* 1983; 50(2): 198–9.
14. Bullard JT, Dill RE, Marker VA, Payne EV. Effects of sputtered metal oxide films on the ceramic-to-metal bond. *J Prosthet Dent* 1985; 54(6): 776–8.
15. Ozcan M, Niedermeyer W. Clinical study on the reasons for and location of failures of metal-ceramic restorations and survival of repairs. *Int J Prosthodont* 2002; 15(3): 299–302.
16. Galindo DF, Eroli C, Graser GN, Tallents RH, Moss ME. Effect of soldering on metal-porcelain bond strength in repaired porcelain-fused-to-metal castings. *J Prosthet Dent* 2001; 85(1): 88–94.
17. Ozcan M. Fracture reasons in ceramic-fused-to-metal restorations. *J Oral Rehabil* 2003; 30(3): 265–9.
18. Baran G. Oxidation kinetics of some Ni-Cr alloys. *J Dent Res* 1983; 62(1): 51–5.
19. Schäfer A, Pässler K. Bond strength of baked porcelain on non-precious alloy after repeated pouring. *Quintessenz Zahntechnik* 1988; 14(12): 1403–9. (German)
20. Issac L, Bhat S. Effect of re-using nickel-chromium alloy on its ultimate tensile strength, yield strength and modulus of elasticity. *Indian J Dent Res* 1998; 9(1): 13–7.
21. Mirković N. Mechanical properties of metal-ceramic systems from nickel-chromium and cobalt-chromium alloys. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64(4): 241–5. (Serbian)
22. Mosleh I, Abdul-Gabbar F, Farghaly A. Castability evaluation and effect of recasting of ceramo-metal alloys. *Egypt Dent J* 1995; 41(4): 1357–62.

Rad je primljen 11. XII 2007.

# Iskustvo kome se veruje!

**Sabax**

lansoprazol

15mg

28 capsula

30mg

14 capsula

Indikovan kod

- GERB
- gastrični i duodenalni ulkus
- dispepsija sa hiperaciditetom
- terapija i profilaksa ulkusa kod dugotrajne primene NSAIL-a
- hipersekretorna stanja uključujući Zollinger-Ellison-ov sindrom
- refluksni ezofagitis
- eradicacija *Helicobacter pylori*

na pozitivnoj listi sa 25% participacije



**Hf** **HemofarmgastroLogica**



## Godine starosti kao faktor rizika od suicida

Age as a risk factor for suicide

Sanja S. Kocić\*, Časlav T. Milić\*, Gordana G. Grbić†, Aleksandar H. Plašić‡,  
Zoran V. Tatić§

Medicinski fakultet, \*Institut za javno zdravlje, Kragujevac; †Visoka zdravstveno-sanitarna škola, Beograd; ‡Specijalna bolnica za bolesti zavisnosti, Beograd; Vojnomedicinska akademija, §Klinika za stomatologiju, Beograd

### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Svetska zdravstvena organizacija (SZO) u svom planu zdravstvene politike do 2010. godine za svoj dvanaesti cilj postavila je redukciju faktora suicidnog rizika. S obzirom da je problem suicida značajan zdravstveni problem i u našoj sredini, cilj rada bio je ispitivanje uticaja godina starosti kao faktora suicidnog rizika na teritoriji grada Kragujevca. **Metode.** Retrospektivnom studijom bilo je obuhvaćeno 211 osoba oba pola, starosti 17–91 godine koje su izvršile suicid na teritoriji grada Kragujevca u periodu od 1996. do 2005. godine. Analizirani su: stanje koje je predhodilo suicidu, mesto, motiv i način izvršenja suicida. U statističkoj analizi korišćen je  $\chi^2$  test i univarijantni regresioni model. **Rezultati.** Prosečna stopa suicida u analiziranom periodu kretala se od 8,7 do 27, prosečno  $14,6 \pm 6,9$ , pri tom je bila najniža u starosnoj grupi 15–24, a najviša u starosnoj grupi > 65 godina ( $p < 0,05$ ). Među stanjima koja su predhodila suicidu, prisustvo psihičkog oboljenja je dominiralo u svim starosnim grupama, osim u starosnoj grupi > 65 godina u kojoj su dominirala organska oboljenja ( $p < 0,05$ ). U svim starosnim grupama najčešće mesto izvršenja suicida bila je kuća-stan. Motivi suicida značajno su se razlikovali po starosnim grupama, mada su najčešće bili nepoznati. U svim starosnim grupama najčešći način izvršenja suicida bio je vešanjem. Univarijantnom regresionom analizom nije nađen zavisnost uticaj godina starosti na analizirane faktore. **Zaključak.** S obzirom da je uočen trend porasta stope suicida sa godinama starosti, mere primarne prevencije suicida trebalo bi usmeriti na utvrđivanje faktora suicidnog rizika kod osoba starijih od 65 godina u čemu najznačajniju ulogu imaju lekari opšte prakse.

### Ključne reči:

samoubistvo; životno doba, grupe; faktor rizika; srbijska.

### Abstract

**Background/Aim.** World Health Organization (WHO) in its plan for health policy until the year 2010, has taken reduction of risk factors of suicide as its 12th aim. Because of the fact that the problem of suicide is also significant health problem in our society, the aim of this study was to examine the influence of life period as a risk factor for suicide in the area of the town of Kragujevac. **Methods.** In total 211 persons, both sexes, aged between 17 and 91 years, from the area of the town of Kragujevac, who had been committed a suicide during the period from 1996 to 2005, were included in a retrospective study. This study included the analysis of: conditions prior to suicide, locations of suicide, motives for suicide, the ways of committing suicide. For statistical analysis  $\chi^2$  test and univariate regression model were used. **Results.** Average rate of suicide, in analyzed period, moved from 8.7 to 27 with a mean value of  $14.6 \pm 6.9$ . Suicide rates were the lowest in the age group from 15 to 24 years and the highest in the age group above 65 years ( $p < 0.05$ ). Among the presuicidal conditions, within any age groups the presence of mental disease dominated as a factor for suicide, but within the oldest one in which organic diseases prevailed as a factor for suicide ( $p < 0.05$ ). Statistically significant fact is that a house (flat) was the main location for committing suicide in any age groups. Motives for suicide were significantly different within the groups and they were mostly unknown. Committing suicide by hanging was the most frequent way of suicide among any age groups. Univariate regression analysis failed to show any impact of age on the analyzed factors. **Conclusion.** Because of the fact that an average rate of suicide in elderly increases it is obligatory to primarily determine risk factors for suicide among people more than 65 years of age. Physicians should play the most important role in that.

### Key words:

suicide; age groups; risk factors; yugoslavia.

## Uvod

Suicid spada među deset vodećih uzroka smrti u svetu<sup>1</sup>. Više od hiljadu ljudi u svetu dnevno izvrši suicid<sup>2</sup>. Problem suicida, takođe, sve je značajniji zdravstveni problem i u našoj zemlji. Evropski program Svetske zdravstvene organizacije (SZO) „Zdravlje za sve do 2000“, koji je prezentovan vladama evropskih zemalja u jesen 1998. godine, ukazuje na činjenicu, da je suicid jedan od najurgentnijih zdravstvenih problema<sup>1</sup>. Redukcija faktora rizika jedan je od ciljeva zdravstvene politike do 2010. godine, tačnije cilj 12 „Mentalni poremećaji i suicid“. Postizanje ovog cilja zahteva novi pristup u prevenciji i kontroli mentalnih poremećaja i suicida. Stoga, težište tih mera mora biti preneto u okvir primarne zdravstvene zaštite i lokalne zajednice, uz prethodno donošenje posebnog programa prevencije i kontrole koji su u skladu sa postavljenim ciljevima i merama<sup>3</sup>.

Prema SZO, termin suicid koristi se kako bi se objasnio širok raspon samouništavajućeg čina praćenog različitim motivima, stepenima tragičnog ishoda i stepenima svesnosti o mogućim posledicama<sup>1</sup>.

U starijem životnom dobu (65 i više godina), prema nekim studijama, beleže se najviše stope suicida što ovu starosnu grupu svrstava u rizičnu grupu<sup>4-8</sup>. Kao razlog tome, navodi se njihovo specifično zdravstveno stanje i socijalni miљe koji dovode do osećaja bespomoćnosti i predstavljanja tereta svojim bližnjima<sup>2</sup>.

Novija istraživanja ukazuju na porast broja suicida u adolescentnom dobu<sup>9-11</sup>. U ukupnom mortalitetu adolescenata, suicidi učestvuju sa 11,2% i nalaze se na trećem mestu mortalitetnih razloga, odmah nakon saobraćajnih nezgoda i ubistava<sup>11</sup>. Objašnjenje treba tražiti u specifičnosti adolescentnog perioda koji označava vreme sazrevanja i prelaska od detinjstva preko mladalačkog perioda u zrelo doba. Mnoštvo turbulentnih zbivanja mogu adolescenta dovesti u delimični ili potpuni prekid veza sa okolinom. Oni se tada povlače u sebe, gube interesovanje za rad, pribegavaju uzimanju raznih psihoaktivnih supstancija ulazeći u začaranu krug zavisnosti, što mnogi autori povezuju sa latentnim suicidom i faktorom rizika od izvršenja suicida<sup>12,13</sup>.

Statistike vezane za suicid na teritoriji grada Kragujevca ukazuju da je stopa suicida najveća u starosnoj grupi od 65 i više godina, ali i na tendenciju porasta broja suicida u adolescentnom dobu<sup>14,15</sup>.

Cilj rada bio je ispitivanje uticaja godina starosti kao faktora suicidnog rizika na teritoriji grada Kragujevca.

## Metode

Retrospektivnom studijom bila je obuhvaćena 211 osoba koje su u desetogodišnjem periodu (1996–2005), na teritoriji grada Kragujevca, izvršile suicid. Ispitivanu grupu činile su osobe oba pola, starosti 17–91 godine i bile su podeљeni u starosne grupe sa intervalom od 10 godina. U svim starosnim grupama analizirano je: stanje koje je predhodilo suicidu, mesto suicida, motivi i načini izvršenja suicida.

U istraživanju su korišćeni podaci iz dokumentacije MUP-a Srbije, Sekretarijata u Kragujevcu, kao i medicinska

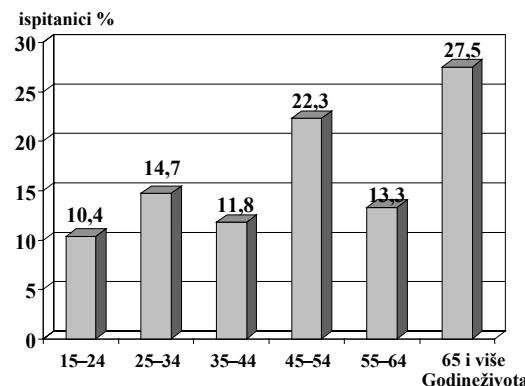
dokumentacija, istorije bolesti Psihijatrijske klinike, Kliničkog centra u Kragujevcu.

Od statističkih metoda primenjeno je ispitivanje značajnosti razlika  $\chi^2$  testom. Razlika u prediktorskim varijablama posmatrana je u odnosu na starosne grupe. Univarijantnim regresionim modelom ispitivan je uticaj godina starosti ispitanika na analizirane varijable (stanja koja su predhodila suicidu, mesto suicida, motivi i načini izvršenja suicida).

## Rezultati

Od ukupno 211 osoba koje su izvršile suicid, 78,7% bile su osobe muškog pola, a 21,3% ženskog pola ( $p < 0,05$ ). Starost se kretala od 17 do 91 godine sa srednjom vrednosti  $51 \pm 18,6$  godina.

Više od jedne četvrtine ispitivane grupe (27,5%) činili su ispitanici najstarije starosne grupe (65 i više godina), zatim je sledila starosna grupa od 45 do 54 godine (22,3%), dok je najmlada starosna grupa od 15–24 godine bila zastupljena sa 10,4% (slika 1). Statističkom analizom nađena je statistički značajna razlika zastupljenosti starosnih grupa u ispitivanoj grupi ( $p < 0,05$ ).

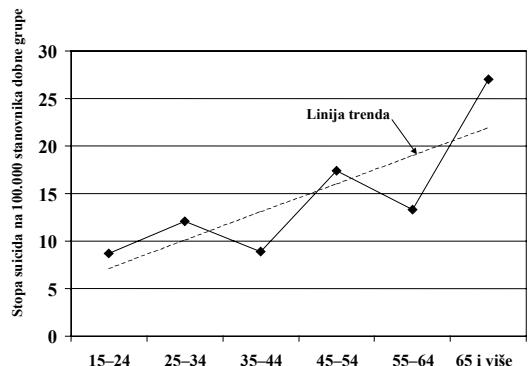


Sl. 1 – Procentna distribucija starosnih grupa

Prosečna stopa suicida, na 100 000 stanovnika, u analiziranom periodu, iznosila je  $14,6 \pm 6,9$ . Stopa suicida bila je najmanja u starosnoj grupi 15–24 godine i iznosila 8,7, dok je najveća stopa zabeležena u najstarijoj grupi (65 i više godina) i iznosila je 27 na 100 000 stanovnika te starosne grupe. Starosne grupe 55–64 godine i 45–54 godine imale su veće stope u odnosu na starosne grupe 35–44 i 25–34 godine. Stopa suicida pokazuje trend porasta od mlađeg ka starijem životnom dobu ( $y = 2,96x + 4,207$ ) (slika 2).

Učešće samo psihičkih oboljenja kod bolesti-stanja koja su predhodila suicidu najzastupljenije je u skoro svim starosnim grupama i kretalo se od 55,6% u starosnoj grupi 25–34 godine do 30,8% u starosnoj grupi 15–24 godine. Jedino se izdvajala najstarija grupa u kojoj je organsko oboljenje bilo najčešće (39,4%). Od psihičkih oboljenja najzastupljenije bile su depresije i korišćenje psihoaktivnih supstancija. Među organskim oboljenjima, koja su dominirala u najstarijoj grupi, ali su bila zastupljena u skoro 1/5 (18,8%) ispitanika i iz starosne grupe 55–64 godine, izdvajali su se maligniteti (skoro svih lokalizacija), naročito sa multiplim metastatskim

promenama, nešto manje bila su zastupljena hronična obolevanja sa posledičnom teškom invalidnošću (tabela 1). Bolesti-stanja koja su predvodila suicidu značajno su se statistički razlikovala između starosnih grupa ( $p < 0,05$ ).



Sl. 2 – Stope suicida po starosnim grupama sa linijom trenda

Najčešće mesto izvršenja suicida u svim starosnim grupama bilo je u kući-stanu i kretalo se od 61,1% u starosnoj grupi 25–34 godine do 33,3% u starosnoj grupi 45–54 godine. Ako posmatramo kuću-stan i mesta u blizini kuće dobija se da su ove dve lokacije, kao mesto suicida, zastupljene kod čak 90,9% ispitanika iz najstarije starosne grupe, dok je

to bio slučaj sa 61,6% ispitanika iz najmlađe starosne grupe. U ostalim starosnim grupama, ova dva mesta bila su zastupljena kod oko 2/3 ispitanika (tabela 2). Kuća-stan je statistički značajno najčešće mesto izvršenja suicida u svim starosnim grupama ( $p < 0,05$ ).

U svim starosnim grupama motiv suicida najčešće je ostao nepoznat i kretao se od 68,8% u starosnoj grupi 55–64 godina do 46,2% u najmlađoj starosnoj grupi. Među poznatim motivima, u najstarijoj grupi dominarala je bolest (psihička i organska) kod 36,4% slučajeva. Slično ovoj starosnoj grupi, bolest kao motiv dominirala je i u starosnoj grupi 55–64 godini sa 18,8%. U najmlađoj starosnoj grupi najčešći poznati motiv bili su porodični problemi (23,1%), a odmah zatim sledila je neuzvraćena ljubav sa 15,4% (tabela 3). Starosne grupe su se statistički značajno razlikovale u motivu suicida ( $p < 0,05$ ).

Najčešći način suicida u svim starosnim grupama bilo je vešanje. Ovaj način bio je najzastupljeniji u najmlađoj grupi (76,9%), zatim je sledila starosna grupa 45–54 godina sa 63%. U svim starosnim grupama suicid vatrenim oružjem bio je drugi po zastupljenosti, osim u najstarijoj grupi, u kojoj je na trećem mestu, dok se na drugom mestu nalazi skok sa visine. Vešanje je bilo statistički značajno najčešći način suicida u svim starosnim grupama ( $p < 0,05$ ). Starosne grupe nisu se međusobno statistički značajno razlikovale po načinu suicida ( $p > 0,05$ ).

Tabela 1

Zastupljenost bolesti-stanja koja su predvodila suicidu po starosnim grupama (%)

| Bolest-stanje                          | Starosna grupa (godine) |       |       |       |       |      |
|--|-------------------------|-------|-------|-------|-------|------|
|  | 15-24                   | 25-34 | 35-44 | 45-54 | 55-64 | ≥ 65 |
| Bolesti-stanja                         | 15-24                   | 25-34 | 35-44 | 45-54 | 55-64 | ≥ 65 |
| Organsko oboljenje                     | 0,0                     | 5,6   | 7,1   | 3,7   | 18,8  | 39,4 |
| Organsko i psihičko oboljenje          | 0,0                     | 0,0   | 7,1   | 3,7   | 0,0   | 6,0  |
| Psihičko oboljenje i bolest zavisnosti | 7,7                     | 0,0   | 0,0   | 0,0   | 12,5  | 0,0  |
| Samo psihičko oboljenje                | 30,8                    | 55,6  | 50,0  | 37,0  | 37,6  | 24,2 |
| Samo bolest zavisnosti                 | 23,1                    | 16,7  | 21,4  | 18,5  | 12,5  | 6,1  |
| Nepokretnost                           | 0,0                     | 0,0   | 0,0   | 0,0   | 0,0   | 6,1  |
| Porodični problemi                     | 7,7                     | 11,1  | 7,1   | 7,4   | 0,0   | 0,0  |
| Problemi na poslu i u vezi sa poslom   | 0,0                     | 0,0   | 7,1   | 3,7   | 0,0   | 0,0  |
| Bez podataka                           | 30,8                    | 11,1  | 0,0   | 25,9  | 18,8  | 18,2 |
| Ukupno                                 | 100                     | 100   | 100   | 100   | 100   | 100  |

$\chi^2 = 74,207$ ; df = 55;  $p < 0,05$

Tabela 2

Zastupljenost mesta izvršenja suicida po starosnim grupama (%)

| Mesto izvršenja                        | Starosna grupa (godine) |       |       |       |       |      |
|--|-------------------------|-------|-------|-------|-------|------|
|  | 15-24                   | 25-34 | 35-44 | 45-54 | 55-64 | ≥ 65 |
| U kući-stanu                           | 46,2                    | 61,1  | 42,9  | 33,3  | 37,5  | 60,6 |
| Blizu kuće                             | 15,4                    | 5,6   | 21,4  | 29,6  | 25,0  | 30,3 |
| Na radnom mestu                        | 7,7                     | 0,0   | 0,0   | 3,7   | 0,0   | 0,0  |
| U socijalnoj ili zdravstvenoj ustanovi | 0,0                     | 11,1  | 28,6  | 3,7   | 12,5  | 9,1  |
| Na ostalim javnim mestima              | 0,0                     | 11,1  | 7,1   | 11,1  | 0,0   | 0,0  |
| Na skrivenom mestu                     | 30,8                    | 11,1  | 0,0   | 18,5  | 20,5  | 0,0  |
| Ukupno                                 | 100                     | 100   | 100   | 100   | 100   | 100  |

$\chi^2 = 38,618$ ; df = 25;  $p < 0,05$

Tabela 3

## Zastupljenost motiva suicida po starosnim grupama (%)

| Motiv                  | 15–24 | 25–34 | 35–44 | 45–54 | 55–64 | $\geq 65$ |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|
| Neuzvraćena ljubav     | 15,4  | 0,0   | 0,0   | 3,7   | 0,0   | 0,0       |
| Porodični problemi     | 23,1  | 16,7  | 14,3  | 18,5  | 6,3   | 9,1       |
| Materijalni problemi   | 7,7   | 16,7  | 7,1   | 7,4   | 0,0   | 0,0       |
| Bolest                 | 0,0   | 5,6   | 7,1   | 7,4   | 18,8  | 36,4      |
| Izbeglištvo/migracije  | 0,0   | 0,0   | 7,1   | 0,0   | 6,3   | 3,0       |
| Problemi na poslu      | 0,0   | 0,0   | 0,0   | 11,1  | 0,0   | 0,0       |
| Uticaj ratišta         | 0,0   | 0,0   | 0,0   | 3,7   | 0,0   | 0,0       |
| Socijalna neadaptacija | 7,7   | 0,0   | 14,3  | 0,0   | 0,0   | 0,0       |
| Bez podataka           | 46,2  | 61,1  | 50,0  | 48,1  | 68,8  | 51,5      |
| Ukupno                 | 100   | 100   | 100   | 100   | 100   | 100       |

$\chi^2 = 64,685$ ; df = 40;  $p < 0,05$

Univarijantnim regresionim modelom ispitivan je uticaj starosti ispitanika na različitost analiziranih varijabli: bolesti-stanja koja su prethodila suicidu, mestu, motivu i načinu suicida. Nije naden zavisan uticaj godina starosti na analizirane varijable.

### Diskusija

Suicid kod muškog pola u našem radu bio je oko 3,7 puta češći u odnosu na ženski pol. Ova pojava može se objasniti većom učestalošću upotrebe psihoaktivnih supstancija, izraženijom impulsivnošću i izraženijim odnosom prema odgovornosti što je suštinski deo mentaliteta našeg podneblja. Ovo je u saglasnosti sa podacima iz literature koji ukazuju na češći suicid kod muškaraca sa trendom daljeg porasta<sup>16</sup>.

Može se zapaziti trend porasta stope suicida sa povećanjem godina života, odnosno starosne grupe. Ovaj trend se, sa jedne strane, može objasniti povećanjem udela starijeg stanovništva u ukupnoj populaciji u odnosu na mlađu populaciju kao i lošijim opštim zdravstvenim stanjem, lošijim socioekonomskim statusom, stresnim situacijama poput gubitka posla, porodičnih problema kao i češćom upotrebo alkohola i sedativa. Značajno je da je sve izražajniji suicid u starosnoj grupi 15–24 godine, što se može objasniti većom zastupljenosti impulsivnog ponašanja ove starosne grupe što u sebi inkorporiše i agresivno i autoagresivno ponašanje, kao i sve izraženijom upotrebo psihoaktivnih supstancija. Takođe, karakteristika ove starosne grupe bila je i loša socijalna adaptabilnost. Porast trenda suicida od mlađeg ka starijem životnom dobu zabeležen je u mnogim zemljama sveta, a takođe i novi fenomen, povećanje učestalosti suicida u mladim starosnim grupama<sup>16</sup>. I u našoj literaturi navodi se da je starosna grupa 65 i više godina imala najveće učešće u ukupnom broju izvršenih suicida, dok je učešće starosne grupe 15–24 godine bilo najmanje tokom 2001. i 2002. godine<sup>17</sup>. U nekim ranijim istraživanjima navodi se da se stopa suicida razlikuje zavisno od starosne grupe. Tako u Bugarskoj, Hrvatskoj, Češkoj, Gruziji i SR Jugoslaviji najčešći je suicid u starosnoj grupi 65 i više godina, a u Litvaniji, Kirgistanu, Estoniji, Belorusiji i Albaniji u starosnim grupama 25–34 i 35–44 godine<sup>18</sup>.

Psihička i organska oboljenja najčešće su bolesti-stanja koja su predvodila suicidu. Sa starenjem smanjuje se učešće bolesti zavisnosti, a povećava se učešće organskog oboljenja. Ovo se može objasniti značajnim porastom depresivnih stanja kao i sve značajnjom upotreboom psihoaktivnih supstanci u našoj populaciji kao i trendom rasta broja maligniteta svih lokalizacija.

Suicid kod osoba sa depresijom i upotreba psihoaktivnih supstancija najčešći su psihički poremećaji koji su predvodili suicidu, i to depresija sa 35,8% i upotreba psihoaktivnih supstancija sa 22,4%<sup>16</sup>.

Naša istraživanja pokazuju da između osoba različite starosti postoji razlika u mestu izvršenja suicida. Stari 55 i više godina najčešće izvršavaju suicid u kući ili blizu kuće, dok najmlađi (15–24 godine) to najčešće čine u kući i na skrivenom mestu. Među pripadnicima starosne grupe 35–44 godine bilo je najviše hospitalizovanih i korisnika ustanova socijalne zaštite, što za sobom povlači i veću učestalost suicida u bolnici i ustanovama socijalne zaštite u ovoj starosnoj grupi.

Naše istraživanje, kao i brojna druga pokazala su da način izvršavanja suicida ne zavisi od starosti i da je najučestalija metoda vešanje, sa tendencijom sve većeg učešća vatretnog oružja u izvršavanju suicida, što je odraz lakše dostupnosti vatretnog oružja u ratnom i posleratnom periodu<sup>19, 20</sup>.

### Zaključak

Na teritoriji grada Kragujevca uočen je trend porasta stope suicida sa godinama života. S obzirom da je najviša stopa suicida uočena kod najstarije populacije, mere primarne prevencije suicida treba usmeriti na utvrđivanje faktora rizika od suicida kod osoba starijih od 65 godina.

Univarijantnom regresionom analizom nije naden zavisan uticaj godina starosti na analizirane faktore.

Lekari opšte prakse imaju najznačajniju ulogu u prepoznavanju presuicidnog sindroma kod svojih bolesnika, te ih treba stalno edukovati sa ciljem što ranijeg prepoznavanja prvih simptoma depresije, što je u skladu sa merama primarne prevencije suicida u svetu.

## LITERATURA

1. *World Health Organization*. Health for All for the Twenty-First Century – The Health Policy for Europe. Copenhagen: World Health Organization; 1997. Available from: <http://www.euro.who.int/document/health21/wa540aa1991ceng.pdf>
  2. Žitnik E, Maglica T, editors. Understand suicide – Suicide prevention handbook. Split: Association Mi; 2001. (Croatian)
  3. Đokić D, Jakovljević D, Mićović P. The aims and measures of health policy in Serbia until 2010. Belgrade: Republic Institute of Public Health; 1997. (Serbian)
  4. O'Connell H, Chin AV, Cunningham C, Lawlor BA. Recent developments: suicide in older people. *BMJ* 2004; 329(7471): 895–9.
  5. Loebel JP. Completed suicide in late life. *Psychiatr Serv* 2005; 56(3): 260–2.
  6. Juurlink DN, Herrmann N, Szalai JP, Kopp A, Redelmeier DA. Medical illness and the risk of suicide in the elderly. *Arch Intern Med* 2004; 164(11): 1179–84.
  7. Miller JS, Segal DL, Coolidge FL. A comparison of suicidal thinking and reasons for living among younger and older adults. *Death Stud* 2001; 25(4): 357–65.
  8. Erlangsen A, Bille-Brahe U, Jeune B. Differences in Suicide between the Old and the Oldest Old. *The Journals of Gerontology Series B: Psychologicel Science and Social Science* 2003; 58: 5314–322.
  9. Ayyash-Abdo H. Adolescent suicide: An ecological approach. *Psychology in the Schools* 2002; 39(4): 459–75.
  10. Fact sheet on suicide: Adolescents & Young Adults. National Adolescent Health Information Center, 2006. Available from: <http://www.wahic.ucsf.edu/downloads/suicide.pdf>
  11. Center for Disease Control and Prevention (2002). Youth suicide prevention programs: A resource guide. Available from: <http://wonder.cdc.gov/wonder/prevguid/p0000024./p0000024.asp>
  12. Mann JJ, Apter A, Bertolote J, Beautrais A, Currier D, Haas A, et al. Suicide prevention strategies: a systematic review. *JAMA* 2005; 294(16): 2064–74.
  13. Garlow SJ. Age, gender, and ethnicity differences in patterns of cocaine and ethanol use preceding suicide. *Am J Psychiatry* 2002; 159(4): 615–9.
  14. Kocić S. Socio medical and healthy profile of suicide person [dissertation]. Kragujevac: Medical faculty; 2005. (Serbian)
  15. Milić CT. Age as a suicide risk factor. *Vojnosanit Pregl* 2000; 57(2): 191–5. (Serbian)
  16. Bertolote JM, Fleischmann A. Suicide and psychiatric diagnosis: a worldwide perspective. *World Psychiatry* 2002; 1(3): 181–5.
  17. Skakić O, Grbeša G. The epidemiology of suicides on the territory of the city of Niš within 2001–2002. *Facta Universitatis* 2003; 10(2): 95–98.
  18. Figures and facts about suicide. Geneva: World Health Organization; 1999. Available from: [http://www.who.int/mental\\_health/media/en/382.pdf](http://www.who.int/mental_health/media/en/382.pdf)
  19. Petrović B, Todorović B, Kocić B, Cvetković M, Blagojević L. Influence of socio-economic crisis on epidemiological characteristic of suicide in the region of Niš (southeastern part of Serbia, Yugoslavia). *Eur J Epidemiol* 2001; 17(2): 183–7.
  20. Mahon MJ, Tobin JP, Cusack DA, Kelleher C, Malone KM. Suicide among regular-duty military personnel: a retrospective case-control study of occupation-specific risk factors for workplace suicide. *Am J Psychiatry* 2005; 162(9): 1688–96.
  21. Benedek EP. Out of Options: A cognitive model of adolescent suicide and risk-taking. In: Alercon RD, editor. *Psychiatry*. 2nd ed. New York: John Wiley and Sons; 2005: 1234–6.
- Rad je primljen 19. XII 2007.



XVI конгрес лекара Србије

Београд 01-04. јун 2008. године

# XVI КОНГРЕС ЛЕКАРА СРБИЈЕ

*с међународним учешћем*

*Конгрес је глобално-стратешког карактера  
за здравство Србије*

*Тематика Конгреса се заснива на најновијој  
стратегији Светске здравствене  
организације "Здравље за све у ХХІ веку"  
и њеној примени у здравственом систему Србије*

*Сава Центар  
Београд, од 1. до 4. јуна 2008. године*



## Mehanizmi rezistencije *Staphylococcus aureusa* na meticilin

*Staphylococcus aureus* methicillin-resistance mechanisms

Ljiljana Petrović Jeremić\*, Nada Kuljić Kapulica†, Veljko Mirović‡,  
Branislava Kocić§

Zavod za javno zdravlje, \*Klinička mikrobiologija, Čuprija; Vojnomedicinska akademija, †Institut za mikrobiologiju, Beograd; Medicinski fakultet, ‡Urgentni centar, Beograd; §Medicinski fakultet, Institut za mikrobiologiju, Niš

### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** U mnogim bolnicama u svetu i kod nas rasprostranjeno je meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* tako da se u empirijskoj terapiji stafilokoknih infekcija koje ugrožavaju život bolesnika (sepsa, pneumonija) ne preporučuju beta-laktamski antibiotici, već se mora koristiti vankomycin. Cilj ovog rada bio je da se kod bolničkih i vanbolničkih izolata *Staphylococcus aureus* utvrdi produkcija beta-laktamaza, postojanje homogenog i heterogenog tipa rezistencije na meticilin, u slučaju granične rezistencije na meticilin utvrdi postojanje hiperprodukcije beta-laktamaza, kao i da se utvrdi statistička značajnost razlike u pogledu učestalosti ispitivanih mehanizama rezistencije kod bolničkih i vanbolničkih sojeva.

**Metode.** Izolovano je i identifikovano 216 bolničkih i 186 vanbolničkih izolata *Staphylococcus aureus*. Za dokazivanje meticilinske rezistencije korišćen je disk-difuzioni test sa diskovima penicilina (10 IJ), oksacilina (1 µg) i cefoksitina (30 µg); produkcija beta-laktamaza ispitivana je nitrocefinskim testom, a minimalne inhibitorne koncentracije za oksacilin utvrđene su agar-dilucionom metodom. **Rezultati.** Rezistenciju na meticilin pokazalo je 56,5% bolničkih i 17,1% vanbolničkih stafilokoka ( $p < 0,05$ ). Heterogeni tip rezistencije bio je češće zastupljen među bolničkim sojevima (18,1%) u odnosu na vanbolničke sojeve (7,2%) ( $p < 0,05$ ). Producija beta-laktamaza bila je u visokom procentu prisutna i kod bolničkih (97,5%) i kod vanbolničkih (95,5%) stafilokoka ( $p > 0,05$ ). Procenat sojeva *Staphylococcus aureus* sa graničnom rezistencijom na meticilin (BORSA sojevi) iznosi 4,3% među bolničkim i 3,4% među vanbolničkim stafilokokama ( $p > 0,05$ ). **Zaključak.** Rezistencija na meticilin značajno je zastupljena među izolatima *Staphylococcus aureus* bolničkog porekla, kao i heterogeni tip rezistencije. Procenat BORSA sojeva i producija beta laktamaza češći su u bolničkoj sredini, bez statističke značajnosti.

### Ključne reči:

meticilin, rezistencija; infekcija, staphylococcus; beta-laktamaze; penicillini.

### Abstract

**Background/Aim.** In many hospitals in the world and in our country, the spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is so wide that nowadays vancomycin is recommended for empiric treatment of staphylococcal life threatening infections (sepsis, pneumonia) instead of beta-lactam antibiotics. The aim of this study was to determine the production of beta-lactamases in hospital and community isolates of *staphylococcus aureus*, i.e. hospital associated MRSA (HA-MRSA) and community associated MRSA (CA-MRSA), the presence of homogeneous and heterogeneous type of methicillin resistance, and border-line resistance in *Staphylococcus aureus* (BORSA). The aim of this study was also to determine if there was a statistically significant difference between mechanisms of resistance in HA-MRSA and CA-MRSA. **Methods.** A total 216 clinical *Staphylococcus aureus* isolates from the General Hospital in the town of Čuprija and 186 ambulance *Staphylococcus aureus* isolates from the community were examined for the presence of methicillin-resistance using disk-diffusion test with penicillin disk (10 µg), oxacillin disk (1 µg) and cefoxitin disk (30 µg). Beta-lactamases production was detected by nitrocefin disk and beta-lactamase tablets. Determination of oxacillin minimum inhibitory concentration (MIC) was done by agar-dilution method. **Results.** The prevalence of HA-MRSA was 57.4%, and CA-MRSA was 17.7% ( $p < 0.05$ ). There was a higher rate of heterogeneous type of resistance among clinical MRSA isolates (11.1%) compared with ambulance ones (3.8%) ( $p < 0.05$ ). The rates of beta-lactamases production were similar among hospital associated isolates (97.5%), as well as in the community associated isolates (95.5%) ( $p > 0.05$ ). There were 4.6 % of BORSA hospital isolates and 3.3 % of BORSA ambulance isolates ( $p > 0.05$ ). **Conclusion.** The frequency of MRSA isolates in hospital was significantly higher than in community, as well as the heterogeneous type of resistance. The frequency of BORSA isolates and production of beta-lactamases were higher among hospital *Staphylococcus aureus* isolates, but the difference is not significant.

### Key words:

methicillin resistance; staphylococcal infections; beta-lactamases; penicillins.

## Uvod

Rastuća rezistencija *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) na antibiotike predstavlja veliki problem za lekara kliničara u svakodnevnoj praksi, a posebno u slučaju teških infekcija koje ugrožavaju život bolesnika (sepsa, meningitis). Ona je, takođe, pretnja čitavoj ljudskoj zajednici jer se, sve češće, izveštava i o vanbolničkim sojevima *S. aureus* rezistentnim na antibiotike. Zato je neophodno imati na raspolaganju lokalne epidemiološke podatke o osetljivosti sojeva u dатој bolnici ili sojeva u vanbolničkoj populaciji bolesnika, jer se nivo bakterijske rezistencije znatno razlikuje među bolničkim centrima u različitim zemljama, među centrima u istoj zemlji, kao i među bolničkim jedinicama jednog istog centra<sup>1</sup>.

Rezistencija bakterija roda *Staphylococcus* na sve beta-laktamske antibiotike (BLA) označena je kao rezistencija na meticilin. Otuda i potiče akronim MRSA za meticilin rezistentni *S. aureus*, iako se meticilin više ne koristi za utvrđivanje ovog tipa rezistencije. Za testiranje osetljivosti *S. aureus* pogodniji je oksacilin, jer se njime lakše otkrivaju heterorezistentni sojevi.

Dva glavna mehanizma koja dovode do rezistencije *S. aureus* na beta-laktamske antibiotike su: produkcija dodatnog penicilin-vezujućeg proteina PVP 2a, koji je kodiran hromozomskim *mecA* genom, i nastavlja svoju funkciju u izgradnji ćelijskog zida bakterije i kada drugi penicilin vezujući proteini (PVP 1, 2 i 3) budu inaktivirani antibiotikom i produkcija inducibilnog enzima beta-laktamaze koja razgradije beta-laktamski prsten i inaktivira antibiotik<sup>2</sup>.

Ređe zastupljeni mehanizmi rezistencije *S. aureus* su modifikacija penicilin-vezujućih proteina PVP 1, 2, i 4 što dovodi do smanjenog afiniteta za BLA i hiperprodukcija beta-laktamaza koja je odgovorna za graničnu rezistenciju stafilokoka na meticilin (*borderline-resistant Staphylococcus aureus* – BORSA)<sup>3</sup>. Ovi BORSA sojevi karakterišu se vrednostima minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za oksacilin 4–8 µg/ml i odsustvom *mecA* gena. Često se lažno proglašavaju meticilin rezistentnim stafilokokama ili čak meticilin senzitivnim<sup>4</sup>.

Sojevi koji poseduju *mecA* gen mogu ispoljiti homogeni i heterogeni tip rezistencije. Kod homogenog tipa eksprese sve ćelije u populaciji ispoljavaju rezistenciju u standardnim *in vitro* testovima. Kod heterorezistentnih izolata, neke ćelije su rezistentne, a neke senzitivne. Često samo nekoliko od  $10^8$  ćelija u *mecA* pozitivnoj populaciji ispoljava rezistenciju *in vitro*, a MIK oksacilina može biti u okviru graničnih vrednosti (2–8 µg/ml)<sup>5</sup>.

Imajući u vidu virulenciju i značaj koji ima *S. aureus*, a pošavši od hipoteze da je njegova rezistencija znatno učesta-

lijia u bolničkim nego u vanbolničkim uslovima, gde su zastupljeni i drugačiji mehanizmi rezistencije, kao cilj ovog rada postavili smo: sakupljanje i identifikaciju bolničkih i vanbolničkih izolata *S. aureus*, ispitivanje njihove osetljivosti na beta-laktamske antibiotike (BLA), utvrđivanje postojanja homogenog, heterogenog i graničnog tipa rezistencije *S. aureus* na meticilin i ispitivanje produkcije beta-laktamaza kod svih sojeva *S. aureus*.

## Metode

Izolacija sojeva *S. aureus* vršena je standardnim bakteriološkim metodama: bolesnički materijal iz Opšte bolnice i Doma zdravlja u Čupriji pristigao u mikrobiološku laboratoriju Zavoda za javno zdravlje, zaseajan je u tečnu podlogu, glikozni bujon (Torlak, Beograd) i na krvni agar (Torlak, Beograd), a potom 24 časa inkubiran u aerobnim uslovima na 37 °C. Svi izolati čuvani su zamrznuti u dekstroznom bujoni na -20 °C. Rekultivisani su na krvnom agaru pre svakog eksperimenta.

Za identifikaciju *S. aureus* korišćeni su: manitol-slani agar sa tabletom novobiocina (Torlak, Beograd), test koagulaže na pločici sa plazmom kunića (Torlak, Beograd) i test koagulaže u epruveti sa plazmom kunića (Torlak, Beograd)<sup>6</sup>.

Osetljivost *S. aureus* na beta-laktamske i druge grupe antibiotika ispitivana je disk difuzionom (DD) metodom. Na Miler-Hinton agar (MHA) (Torlak, Beograd) nanošena je suspenzija 24-časovne kulture stafilokoka, gustine 0,5 McFarlanda; posle 15 minuta postavljeni su BBL antibiogram diskovi penicilina (10 IJ), oksacilina (1 µg), cefoksitina (30 µg) (Becton-Dickinson) i antibiogram tablete gentamicina, eritromicina, klindamicina, ofloksacina, sulfometoksazol-trimetoprima (SXT), fusidinske kiseline i vankomicina (Torlak, Beograd). Antibiogrami su inkubirani 24 sata, aerobno, na 37 °C<sup>7</sup>.

Heterorezistentni sojevi, sa zonom inhibicije oko diska oksacilina  $\geq 13$  mm, ali sa pojedinačnim kolonijama unutar zone, ponovo su zasejavani na MHA sa dodatkom 4% NaCl i inkubirani 24 sata paralelno, na 30 °C i na 37 °C.

Minimalne inhibitorne koncentracije za penicilin i oksacilin za sve izolate *S. aureus* određivane su agar-dilucuonom metodom: korišćena su dvostruka razblaženja penicilina (Galenika, 1 080 µg/ml) i oksacilina (Sigma, 936 µg/ml) u rasponu od 64 do 0,125 µg/ml i hranljivi agar (Torlak, Beograd)<sup>8</sup>. Po uputstvu proizvođača, u skladu sa standardima *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), čitane su zone inhibicije oko antibiotika i MIK koje su za BLA date u tabeli 1<sup>9</sup>.

Tabela 1

**Zone inhibicije i granične vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) penicilina, oksacilina i cefoksitina za *S. aureus***

| Sadržaj diska | Prečnik zone inhibicije (mm) |       |           | MIK (µg/ml) |             |
|---------------|------------------------------|-------|-----------|-------------|-------------|
|               | R                            | I     | S         | R           | S           |
| Penicilin     | $\leq 28$                    | /     | $\geq 29$ |             | $\leq 0,12$ |
| Oksacilin     | $\leq 10$                    | 11–12 | $\geq 13$ | $\geq 4$    | $\leq 2$    |
| Cefoksitin    | $\leq 19$                    | /     | $\geq 20$ | $\geq 4$    | $\leq 2$    |

R-rezistentan; I-intermedijarni; S-osetljiv

Producija beta-laktamaza ispitivana je na dva načina: 1) na disk nitrocefina nanošena je kap destilovane vode, a zatim sveža kultura stafilocoka: kao pozitivna reakcija smatrana je pojava ljubičaste boje na disku u toku 30 sekundi; 2) u 1 ml suspenzije 24-časovne stafilocokne kulture (gustine 1 McFarlanda) dodavana je tableta beta-laktamaze: posle 4–24 sata inkubacije na 37 °C, kod beta-laktamaza pozitivnih sojeva *S. aureusa*, prvobitno ljubičasta boja postaje žuta.

Kao kontrolni soj korišćen je *S. aureus* ATCC 25923.

Procena značajnosti utvrđenih razlika između grupa vršena je  $\chi^2$  testom. Za statističku obradu dobijenih podataka korišćen je program SPSS for Windows, *Release 13.0*.

## Rezultati

Od 402 izolata *S. aureusa* koji su ispitivani u mikrobiološkoj laboratoriji Zavoda za javno zdravlje u Čupriji, 216 je bilo bolničkog, a 186 vanbolničkog porekla. Njihova distribucija prema vrsti bolesničkog materijala prikazana je u tabeli 2.

Zastupljenost rezistencije *S. aureusa* na penicilin među bolničkim i vanbolničkim sojevima, dobijena disk-difuzionim (DD) i agar-dilucionim metodom, data je u tabeli 3. Zapaža se vrlo mali broj sojeva stafilocoka osetljivih na

penicilin: nijedan kod bolničkih (0/216), odnosno 2,7% kod vanbolničkih (5/186).

Rezultati  $\chi^2$  testa pokazali su da je razlika u osetljivosti dve grupe stafilocoka na penicilin statistički značajna kada se dokazuje agar-dilucionim testom ( $p < 0,05$ ).

Kod svih izolata *S. aureusa* ispitivana je sposobnost producije beta-laktamaza nitrocefinskim i testom sa tabletama beta-laktamaze. Oba testa pokazala su isti rezultat: među bolničkim sojevima bilo je pozitivno 97,7% (211/216), a među vanbolničkim 95,7% (178/186) (tabela 4). Između dve grupe stafilocoka nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na produciju beta-laktamaza ( $p > 0,05$ ).

Testiranje osetljivosti bolničkih i ambulantnih stafilocoka na meticilin, vršeno je DD-testom sa oksacilinom i cefoksitinom, i agar-dilucionim metodom (tabela 5). Rezultati dobijeni bilo kojom od ove tri metode, iako su se međusobno razlikovali, pokazali su da se rezistencija na meticilin značajno češće javlja među stafilocokama bolničkog nego onima vanbolničkog porekla (57,75%), nasuprot 17,7% ( $p < 0,001$ ).

Distribucija MIK penicilina i oksacilina među izolatima *S. aureusa* prikazana je na slikama 1 i 2. Najzastupljenija MIK penicilina kod bolničkih i kod vanbolničkih stafilocoka je MIK  $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ : 60,4% u prvoj i 53,9% u drugoj grupi.

**Tabela 2**  
**Distribucija izolata *S. aureusa* prema vrsti bolesničkog materijala**

| Bolesnički materijal | Izolati <i>S. aureusa</i> |             |
|----------------------|---------------------------|-------------|
|                      | bolnički                  | vanbolnički |
| Bris rane            | 144                       | 47          |
| Bris kanile          | 26                        | /           |
| Bris nosa            | 21                        | 89          |
| Bris oka             | /                         | 16          |
| Bris uva             | /                         | 16          |
| Punktat              | 8                         | /           |
| Apsces               | 11                        | /           |
| Hemokultura          | 4                         | /           |
| Likvor               | 2                         | /           |
| Promene na koži      | /                         | 18          |

**Tabela 3**  
**Rezistencija *S. aureusa* na penicilin ispitivana disk-difuzionom metodom i agar-dilucionom metodom**

| Izolati <i>S. aureusa</i> | Disk-difuziona metoda |                         | Agar-dilucionna metoda |                         |
|---------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
|                           | bolnički<br>broj (%)  | vanbolnički<br>broj (%) | bolnički<br>broj (%)   | vanbolnički<br>broj (%) |
| Rezistentan               | 213 (98,6)            | 181 (97,3)              | 216 (100)              | 181 (97,3)              |
| Osetljiv                  | 3 (1,4)               | 5 (2,7)                 | 0 (0)                  | 5 (2,7)                 |
| Značajnost                | $p > 0,05$            |                         |                        |                         |

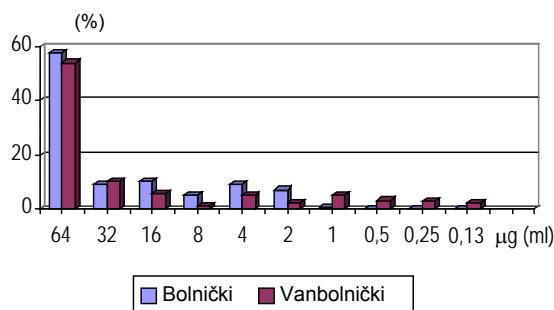
**Tabela 4**  
**Producija beta-laktamaza *S. aureusa* ispitivana nitrocefinskim testom**

| Izolati <i>S. aureusa</i> | Nitrocefinski test   |                         |
|---------------------------|----------------------|-------------------------|
|                           | bolnički<br>broj (%) | vanbolnički<br>broj (%) |
| Pozitivan                 | 211 (97,7)           | 178 (95,7)              |
| Negativan                 | 5 (2,3)              | 8 (4,3)                 |
| Značajnost                | $p > 0,05$           |                         |

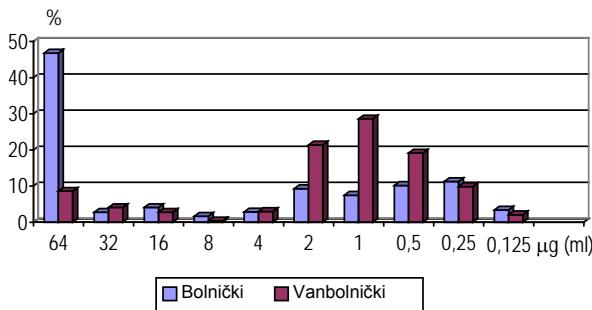
Tabela 5

**Rezistencija *S. aureusa* na meticilin ispitivan disk-difuzionim (DD) testom sa oksacilinom i cefoksitinom i agar-dilucionim metodom**

| Izolati <i>S. aureusa</i> | DD test (cefoksitin) |                      | DD test (oksacilin) |                      | Agar-dilucioni test |                      |
|---------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
|                           | bolnički broj (%)    | vanbolnički broj (%) | bolnički broj (%)   | vanbolnički broj (%) | bolnički broj (%)   | vanbolnički broj (%) |
| Rezistentan               | 124 (57,4)           | 32 (17,2)            | 122 (56,5)          | 32 (17,2)            | 124 (57,4)          | 33 (17,7)            |
| Osetljiv                  | 92 (42,6)            | 154 (82,8)           | 94 (43,5)           | 154 (82,3)           | 92 (42,6)           | 153 (82,3)           |
| Značajnost                | $p < 0,05$           |                      | $p < 0,05$          |                      | $p < 0,05$          |                      |



**Sl. 1 – Distribucija minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) penicilina ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )**



**Sl. 2 – Distribucija minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) oksacilina ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )**

Minimalna inhibitorska koncentracija oksacilina  $\geq 64 \mu\text{g}/\text{ml}$  bila je najčešća među sojevima *Staphylococcus* iz bolnice (46,8%), dok se u ambulantnoj sredini najčešće javljala MIK  $\geq 1 \mu\text{g}/\text{ml}$  (28,6%).

Minimalne inhibitorne koncentracije oksacilina sa graničnim vrednostima 4–8  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , karakteristične za BORSA sojeve, zastupljenije su među stafilocokama u bolničkoj sredini (4,6%), nego u ambulantnoj (3,3%), ali ta razlika se nije bila statistički značajna ( $p > 0,05$ ).

Heterogeni tip rezistencije *S. aureusa* na meticilin, češće se javljao kod sojeva izolovanih u bolnici: 11,1% (24/216), nego u vanbolničkim uslovima: 3,8% (7/186). Ova razlika bila je statistički značajna ( $p < 0,05$ ).

### Diskusija

Poznato je da je penicilin davno izgubio primat u lečenju stafilocoknih infekcija. Sposobnost stvaranja inducibilnog enzima penicilinaze koji razgrađuje beta laktamski prsten penicilina, širila se ogromnom brzinom među članovima roda *Staphylococcus*, pa je danas procenat penicilin-osetljivih stafilocokova veoma mali<sup>2</sup>. Prema rezultatima ispituju-

vanja osetljivosti disk difuzionim testom u ovom radu, 99% bolničkih izolata *S. aureusa* bilo je rezistentno na penicilin, dok su kod testiranja agar-dilucionom metodom svi izolati (100%) pokazali rezistenciju, tj. MIK bila je  $> 0,12 \mu\text{g}/\text{ml}$ . S obzirom da nijedan test za detekciju meticilinske rezistencije nije bio 100% senzitivan ni specifičan, pogrešno je izveštavati o osetljivosti *S. aureusa* na penicillin, dok se prethodno, za taj soj, ne odredi MIK agar-dilucionim metodom.

Značajno češće, rezistenciju na meticilin, a to znači na sve penicilinske, cefalosporinske antibiotike i karbapeneme, pokazivali su bolnički sojevi stafilocoka (57,4%), u odnosu na vanbolničke sojeve (17,7%). Senzitivnost je ispitivana DD testom sa oksacilinom (1  $\mu\text{g}$ ) i cefoksitinom (30  $\mu\text{g}$ ) i između ove dve metode nije bilo značajne razlike u ovom radu, iako neki autori preporučuju cefoksitin u disk difuzionom testu, kao pogodniji za otkrivanje meticilinske rezistencije *S. aureusa*<sup>10,11</sup>.

U našoj zemlji u različitim bolničkim centrima, različita je zastupljenost MRSA izolata. Prema podacima iz 2005. godine u Kliničkom centru Srbije u Beogradu, MRSA bio je prisutan u 81% kliničkih izolata, na Ortopedskoj klinici na Banjici u Beogradu iz rana je izolovan 41% MRSA, a u

Kliničkim centrima u Nišu i Kragujevcu učestalost MRSA izolata bila je 55% i 44%, respektivno<sup>12</sup>. I u Evropi postoji krajnja raznolikost u zastupljenosti MRSA. Najveća prevalencija MRSA izolata je na jugu i delimično na zapadu Evrope (Grčka, Bugarska, Irska, Portugal), a najmanja na severu (Danska, Švedska, Holandija)<sup>13</sup>. I u drugim zemljama zabeležene su varijacije među bolnicama: najviše u Nemačkoj, najmanje u Sloveniji<sup>13, 14</sup>. U laboratorijama većine evropskih zemalja smatra se da je *S. aureus* rezistentan na meticilin ako ima MIK oksacilina > 4 µg/ml, dok je u našoj zemlji, Nemačkoj i Švedskoj, ta granična vrednost niža: da bi se soj proglašio rezistentnim, MIK oksacilina treba da bude > 2 µg/ml<sup>9, 13</sup>.

Između MRSA sojeva bolničkog i vanbolničkog porekla osim sličnosti ima i mnogo razlika: razlikuju se epidemiološki, klinički, po faktorima virulencije, po učestalosti javljanja<sup>15-17</sup>. U odnosu na bolničke, vanbolničkih izolata *S. aureus* rezistentnih na meticilin je, još uvek, značajno manje, mada ima predviđanja da će se ta razlika u budućnosti smanjiti<sup>18</sup>. Zastupljenost vanbolničkih MRSA u evropskim zemljama je, uglavnom niska (1,5–9%), a podaci su dobijeni ispitivanjem nazalnog klionoštva među zdravom populacijom (deca, vojnici, zdravi odrasli koji u poslednjih 12 meseci nisu imali kontakta sa bolničkom sredinom)<sup>16, 19, 20</sup>. Prema podacima iz ovog rada, u našoj sredini vanbolnički MRSA zastupljen je sa 17,7%, a do ove brojke smo došli pregledom različitog materijala iz hirurških, pedijatrijskih, ORL, oftalmoloških i dermatoloških ambulanti.

Heterogeni tip rezistencije na meticilin među sojevima *S. aureusa* pravi veliki problem u rutinskom otkrivanju MRSA. U heterogenoj populaciji, samo u jednom delu bakterijskih ćelija eksprimirana je rezistencija na meticilin niskog nivoa, sa MIK oksacilina 1–100 µg/ml, što rezultuje neuspešnom detekcijom heterogeno-rezistentnih ćelija i proglašavanjem soja za meticilin senzitivan. Kod homogene rezistencije slika je drugačija: sve ćelije u populaciji *S. aureusa* rezistentne su na meticilin, sa MIK za oksacilin > 100 µg/ml<sup>10, 11</sup>. Više parametara kao što su veći inokulum, niža temperatura (30 °C), sastav podloge (dodatak NaCl 2–5%), dužina inkubacije (puna 24 sata), pomažu eksprimiranje onog dela populacije stafilokoka koji je rezistentan na meticilin<sup>21</sup>. Među našim bolničkim izolatima *S. aureusa* heterorezistencija značajno češće se javljala (11,3%), u odnosu na ambulantne

izolate (3,8%). Da bi se izbeglo pogrešno izveštavanje iz laboratorije, posebno kada se radi o invazivnim sojevima *S. aureusa*, a na taj način i neopaženo širenje ovakvih sojeva bolnicom, preporuka je da se pri svakoj sumnji (pojava pojedinačnih kolonija unutar zone inhibicije oko tablete oksacilina u DD testu) koristi Miler-Hinton agar sa dodatkom NaCl (2–5%), inkubacija na temperaturi od 30 °C i tableta cefoksimetina<sup>11, 21</sup>. Na raspolaganju je i jednostavniji, komercijalni test, kao što je PVP 2a lateks-aglutinacioni test, kojim se dokazuje prisustvo *mecA* gena<sup>22, 23</sup>.

Osim heterorezistentnih MRSA sojeva, konfuziju mogu da prave i BORSA sojevi<sup>24</sup>. Njihov mehanizam rezistencije uključuje hiperprodukciјu beta-laktamaze-meticilinaze ili modifikaciju PVP 1, 2 i 4 sa promjenjenim afinitetom za beta-laktamske antibiotike, a odlikuju se MIK-ama oksacilina 2–8 µg/ml i intermedijarnom osetljivošću ili rezistencijom na oksacilin, a osetljivošću na amoksicilin-klavulonsku kiselinsku disk-difuzionom testu<sup>25, 26</sup>. Najčešće izazivaju infekcije kože i mekog tkiva, *mecA* gen su negativni, a zbog različitog terapijskog tretmana treba razlikovati BORSA od MRSA: za razliku od MRSA, BORSA infekcije dobro reaguju na visoke doze penicilinaza - rezistentnih penicilina i kombinacije beta-laktam + inhibitor beta-laktamaza<sup>4</sup>. Prema podacima iz literature, među kliničkim izolatima udeo BORSA iznosi prosečno oko 5%, a u našoj sredini zastupljeni su sa 4,6% u bolnicama i 3,3% u ambulantama<sup>4</sup>. Razlika između ove dve vrednosti nije statistički značajna.

Postoje i druge laboratorijske metode za diferenciranje MRSA i BORSA sojeva, ali su još uvek na nivou *in vitro* fenomena, jer je njihov klinički značaj pod znakom pitanja<sup>24</sup>.

Zaključak

Rezistencija *S. aureusa* na meticilin, homogenog i heterogenog tipa, značajno češće se javlja u bolničkoj nego u vanbolničkoj sredini. Nema statistički značajne razlike u za-stupljenosti graničnog tipa rezistencije na meticilin i produk-ciji beta-laktamaza između bolničkih i vanbolničkih sojeva. Globalni trend rezistencije *S. aureusa* na beta-laktamske i druge grupe antibiotika znatno se razlikuje među bolničkim centrima i ukazuje na potrebu poznavanja specifičnih lokal-nih osobenosti i mehanizama javljanja.

LITERATURA

1. Pelešić M. Evolution of bacterial resistance. *Acta Infectologica Jugoslavica*. 2003; Suppl 23–43.
  2. Lory FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2003; 111(9): 1265–73.
  3. Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10(4): 781–91.
  4. Nelson L, Cockram CS, Lui G, Lam R, Lam E, Lai R, et al. Community case of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(1): 172–4.
  5. Rohrer S, Maki H, Berger-Bächi B. What makes resistance to methicillin heterogeneous? *J Med Microbiol* 2003; 52(Pt 8): 605–7.
  6. Karakašević B. *Mikrobiologija i parazitologija*; 6th ed. Beograd. Microbiology and parazitology; 1989. (Serbian)
  7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved standard M2-A6. 6th ed. Wayne: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 1997.
  8. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard. Document M7-A4. 4th ed. Wayne: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 1997.
  9. Essential new CLSI Antimicrobial Susceptibility testing updates. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility

- Testing; Seventeenth formational supplement M100-S17. Available from:  
<http://www.enews.ncds.org/clsi/issues/2006-12-01/2.thml>
10. Felten A, Grandry B, Lagrange PH, Casin I. Evaluation of three techniques for detection of low-level methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a disk diffusion method with cefoxitin and moxalactam, the Vitek 2 system, and the MRSA-screen latex agglutination test. *J Clin Microbiol* 2002; 40(8): 2766–71.
  11. Caunelier B, Gordts B, Descheemaeker P, Van Landuyt H. Evaluation of a disk diffusion method with cefoxitin (30 microg) for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23(5): 389–92.
  12. Mirović V, Tomanović B, Kocić B, Jovanović B, Brusić J, Ninković V. The problem of MRSA in Serbia. Proceeding of the National Workshop an antibiotic susceptibility testing; 2006, October 23–24, Belgrade. (Serbian)
  13. Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikäinen O, Degener JE, Schrijnemakers P, Bruinsma N, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999–2002. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(9): 1627–34.
  14. Matynia B, Młodzinska E, Hryniwicz W. Antimicrobial susceptibility patterns of *Staphylococcus aureus* in Poland obtained by the National Quality Assurance Programme. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(5): 379–85.
  15. Weber JT. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 4: S269–72.
  16. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003; 290(22): 2976–84.
  17. Moran GJ, Krishnaswan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006; 355(7): 666–74.
  18. Paez A, Skiest D. MRSA: From the hospital to the community. *Current Infect Dis Rep* 2008; 1(10): 14–21.
  19. Abudu L, Blair I, Fraize A, Cheng KK. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a community-based prevalence survey. *Epidemiol Infect* 2001; 126(3): 351–6.
  20. Warshawsky B, Hussain Z, Gregson DB, Alder R, Austin M, Bruckschwaiger D, et al. Hospital- and community-based surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: previous hospitalization is the major risk factor. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21(11): 724–7.
  21. Brown DF. Detection of methicillin/oxacillin resistance in staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48 Suppl 1: 65–70.
  22. Sakoulas G, Gold HS, Venkataraman L, DeGirolami PC, Eliopoulos GM, Qian Q. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparison of susceptibility testing methods and analysis of meca-positive susceptible strains. *J Clin Microbiol* 2001; 39(11): 3946–51.
  23. Louie L, Matsumura SO, Choi E, Louie M, Simor AE. Evaluation of three rapid methods for detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2000; 38(6): 2170–3.
  24. Petersson AC, Kamme C, Mörrner H. Disk with high oxacillin content discriminates between methicillin-resistant and borderline methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains in disk diffusion assays using a low salt concentration. *J Clin Microbiol* 1999; 37(6): 2047–50.
  25. Keserű JS, Gál Z, Barabás G, Benko I, Szabó I. Investigation of beta-Lactamases in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* for further explanation of borderline methicillin resistance. *Chemotherapy* 2005; 51(6): 300–4.
  26. Liu H, Buescher G, Lewis N, Snyder S, Jungkind D. Detection of borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* and differentiation from methicillin-resistant strains. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9(10): 717–24.

Rad je primljen 19. XII 2007.



## Procena kvaliteta života shizofrenih bolesnika

Evaluation of schizophrenic patients quality of life

Petar Opalić, Sanja Nikolić

Institut za mentalno zdravlje, Dispanzer za odrasle, Beograd

### Ključne reči:

evaluacione studije; mentalno obolele osobe; shizofrenija; kvalitet života; upitnici.

### Key words:

evaluation studies; mentally ill persons; schizophrenia; quality of life; questionnaires.

### Uvod

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) pod kvalitetom života podrazumeva opažanje pojedinca o sopstvenom položaju u životu u sklopu kulture i vrednosti sistema u kojima živi, a u odnosu na ciljeve, očekivanja, standarde i probleme sredine<sup>1</sup>. Aksiološka i socijalna komponenta sadržana u pojmu kvaliteta života relativizuje, na svoj način, materijalne i čisto psihološke aspekte načina življenja, kao što je, recimo, dohodak, veličina stambenog prostora, zadovoljstvo raznim oblicima druženja i sl. Ona ističe koliko subjektivnu, egzistencijalnu<sup>2</sup>, toliko i vrednosnu procenu<sup>3</sup> bolesnikovog načina življenja u kojem je lično obojeno zadovoljstvo životom u centru ocene i duševnog i fizičkog zdravlja.

Oko trećine psihijatrijskih bolesnika (reč je pretežno o psihotičnim bolesnicima) leći se do kraja svoga života, tako da je pitanje njihovog kvaliteta života stalno na dnevnom redu, ne samo psihijatara i ostalih stručnjaka iz ove oblasti, nego i raznih segmenata društva koji o njima brinu. Kada se tome dodaju problemi sa društvenim etiketiranjem duševno obolelih, onda pitanje kvaliteta života psihičkih bolesnika dobija još više na značaju. Među hroničnim psihijatrijskim bolesnicima izloženim etiketiranju najčešći su shizofreni bolesnici.

Kada se govori o kvalitetu života shizofrenih bolesnika<sup>4</sup> treba istaći da je ovaj problem u odnosu na sve druge psihijatrijske bolesnike do sada najčešće ispitivan upravo kod njih. Drugim rečima, procena kvaliteta života psihičkih bolesnika poslednjih 30 godina, otkad je počela, bila je pretežno usmerena na istraživanje kvaliteta življenja hronično obolelih shizofrenih bolesnika. Odsustvo kritičnosti ili realnog uvida u prirodu sopstvenog psihičkog stanja, posebno kod akutnih psihotičnih poremećaja, kod poremećaja svesti, ali i kod ispitanika preplavljenih negativnim emocijama, koje sužavaju svest ili bitno usmeravaju mišljenje i rasuđivanje, bila je verovatno glavna prepreka ispitivanju kvaliteta života

akutno obolelih psihotičnih bolesnika svih dijagnostičkih kategorija. U početku, vršena su istraživanja kvaliteta života shizofrenih bolesnika u kasnim fazama bolesti i u situacijama kada su bolesnici pripremani za drugi oblik lečenja (za drugu vrstu lekova, najčešće) ili drugačiji način života (na primer, smeštaj u domu). Tek iza njih su sledila ispitivanja kvaliteta života drugih psihijatrijskih bolesnika, depresivnih pre svega, i, na kraju, neurotičnih bolesnika.

Koncept kvaliteta života u psihijatriji prihvataju danas i psihijatri i bolesnici, ali se, kako piše Kilian<sup>5</sup>, prihvataju i u politici farmaceutske industrije kao kriterijum procene medicamentnog tretmana.

Iako se u svetu pojavljuju radovi koji daju kritički osvrt na pravu poplavu radova o kvalitetu života (podvlačeći teškoće u primeni rezultata istraživanja i lakoći sprovođenja istraživanja pomoću upitnika), u našoj sredini ovakva istraživanja su tek u zamahu, a u psihijatriji takoreći u početnoj fazi<sup>6</sup>. S druge strane, očigledno je kako zaključuje Franz<sup>7</sup>, na osnovu pregleda literature o istraživanju kvaliteta shizofrenih bolesnika, da kvalitet života, posebno njegovi subjektivni aspekti, mogu, pored znatnog uticaja depresivnosti, osobina ličnosti i adaptacijskih mehanizama obolelog, da posluže kao minimalan standard indikatora ishoda (*outcome indicator*) tretmana shizofrenih bolesnika.

### Obeležja kvaliteta života shizofrenih bolesnika

Istraživanja kvaliteta života psihički poremećenih, prvenstveno shizofrenih bolesnika, pojavila su se početkom 90-ih godina (80-ih u tragovima), tek posle brojnih istraživanja kvaliteta života somatskih bolesnika<sup>8</sup>. Bila su kombinovana sa radovima koji su se bavili sprečavanjem recidiva i trajanjem hospitalizacije i sličnim aspektima lečenja psihijatrijskih bolesnika. Jedinstveni zaključak tih prvih procena bio je da hronično oboleli psihički bolesnici imaju niži kvalitet života u odnosu na ostalu populaciju<sup>1</sup>.

U ispitivanju kvaliteta života shizofrenih bolesnika nglasak je na doživljaju zadovoljstva ispitanika ubičajenim svakodnevnim aktivnostima. Pri tome, važnu ulogu igra odustvo, odnosno intenzitet prisutnih psihiatrijskih simptoma, a posebno depresivnosti i neželjenih efekata lekova<sup>9,10</sup>. U novije vreme, u žiji interesovanja istraživača su ispitivanja uticaja lekova novije generacije antipsihotika na kvalitet života shizofrenih bolesnika<sup>11-14</sup>. Naime, tretman klasičnim antipsihoticima u poređenju sa novijom generacijom atipičnih antipsihotika ima za posledicu lošiji kvalitet života shizofrenih bolesnika, kako je pokazalo nekoliko istraživanja u jednom pregledu radova ove vrste naših autora<sup>15</sup>. Hronifikacija psihotičnog procesa u lečenju shizofrenih ukazuje na smanjenje kvaliteta života ove kategorije bolesnika, budući da postepeno i na duži rok slabe psihičke funkcije, a do izražaja dolazi sve više depresivno raspoloženje<sup>15,16</sup>.

Nema sumnje, procena kvaliteta života psihiatrijskih bolesnika vezana je za objektivne socijalne činioce, koji determinišu zadovoljenje oralnih potreba (hrana i sl.)<sup>17</sup>, posebno za neposrednu društvenu kontrolu shizofrenih bolesnika, naročito ako ispoljavaju znake agresivnog ponašanja<sup>17,18</sup>. Neka istraživanja kvaliteta života shizofrenih bolesnika pokazala su da samo ublažavanje, odnosno nestanak simptoma osnovne bolesti ne znači automatski i poboljšanje kvaliteta života obolelih. Remisija je tek pretpostavka ostvarivanja višeg kvaliteta života<sup>19</sup>. Istraživanja u socijalnoj psihiatriji, posebno ona kojima su se proveravali uticaj tzv. asociranih ili povezanih društvenih činilaca na nastanak većine psihičkih poremećaja, pokazala su da je sprečavanje u introjekciji postojećeg sistema moralnih i drugih vrednosti, kao i ometanje u ostvarivanju društveno vrednovanih ciljeva (tj. socijalnih vrednosti ili personalizovanih stilova življenja) podjednako patogeno, kao i preterivanje ili ograničavanje u dobijanju ili pružanju ljubavi (kako tvrdi psihanaliza), ili kao osujećivanje u spontanom ponašanju i razvoju (na čemu inače insistira razvojna psihologija)<sup>20</sup>. Sve to važi *cum grano salis* i za shizofrene bolesnike i njihov kvalitet života.

Kvalitet života shizofrenih bolesnika, takođe, zavisi umnogome i od kulturnog konteksta u kojem se ispituje. Naročito, u tom pogledu, od kulture zavise oni elementi kvaliteta života shizofrenih bolesnika koji se odnose na kvalitet njihovih društvenih relacija sa neposrednom okolinom, na socijalna interesovanja shizofrenih ispitanika, na njihove hobije i seksualne odnose. Chrisholm i Bhugra<sup>21</sup> ističu da je upravo zbog razlika kulturološke prirode prognoza shizofrenih bolesnika povoljnija u ekonomski manje razvijenim zemljama i nevelikim društvenim zajednicama (seoske zajednice, tzv. primitivna društva, zajednice imigranata na zapadu), budući da su one tolerantnije prema neprilagođenom ponašanju ljudi uopšte. To su sredine u kojima se neguju emocionalno raznovrsnije i bogatije relacije, pa i kod duševnih bolesnika.

U velikim društvenim zajednicama kvalitet života shizofrenih je niži, budući da je njihov položaj sličan društvenom položaju ostalih marginalizovanih grupa (obojenih, nacionalnih i verskih manjina, beskućnika). Stoga, naročito kad je u pitanju zadovoljstvo lečenjem, njegova nezanemariva komponenta je sloboda bolesnika da utiče na tok lečenja<sup>22</sup>.

U vezi sa obeležjima kvaliteta života shizofrenih bolesnika Miljković i sar.<sup>10</sup>, na osnovu pregleda obimne građe iz literature, utvrdili su sledeća obeležja kvaliteta života ove kategorije bolesnika: 1 – kvalitet života shizofrenih ispitanika je lošiji od kvaliteta života opšte populacije i kvaliteta života somatski obolelih, 2 – mlade osobe, žene i lica u braku, kao i manje obrazovani shizofreni bolesnici imaju bolji kvalitet života, 3 – pasivni simptomi shizofrenije u negativnoj su korelaciji sa kvalitetom života, 4 – kvalitet života shizofreno obolelih opada sa dužinom trajanja bolesti odnosno sa brojem hospitalizacija, 5 – bolji kvalitet života pokazuju oni shizofreni bolesnici koji su na kombinovanom psihoterapijskom i psihofarmakoterapijskom tretmanu i 6 – bolesnici uključeni u programe podrške društvene zajednice pokazuju, takođe, bolji kvalitet života.

Shizofreni bolesnici imaju snižen kvalitet života iz više razloga. Najpre, to su smanjeni lični resursi za zadovoljavanje vlastitih potreba (smanjen broj kognitivnih i socijalnih veština, snižena frustraciona tolerancija, tj. preosetljivost na stres i spoljnju kritiku), što ih više ili manje direktno vodi u društvenu izolaciju, a čini ih i predmetom socijalne stigmatizacije. Zapravo, ako oboleli prihvati etiketiranje dobija obično izvesne društvene povlastice i pomoć profesionalaca, a ako odbije, rizikuje čak i to. Poseban problem čini nemogućnost shizofrenog bolesnika da u akutnoj fazi bolesti adekvatno formuliše svoje potrebe, dok u fazi hronifikacije oboljenja znatno snižava nivo očekivanja od života.

### Instrumenti istraživanja kvaliteta života shizofrenih bolesnika

Ako je u početku i bilo rezerve da psihiatrijski bolesnici, naročito shizofreni, mogu dati pouzdane podatke o svom kvalitetu života, danas je ona nestala. Dominira stav da je ključno pitanje u kojoj fazi bolesti se bolesnik ispituje. Budući da se izbegava ispitivanje u akutnoj fazi bolesti, neki istraživači kao Lehman<sup>23</sup>, predlagali su da takva istraživanja pored procene bolesnika obavezno uključe i istraživanja kvaliteta života na osnovu procene stručnjaka. Tako, jedan od instrumenata ove vrste, Upitnik za ispitivanje kvaliteta života iz Viskonsija (W-QLI), predviđa istovremenu obradu odgovora sa instrumenta o kvalitetu života bolesnika čak iz tri izvora (od strane bolesnika, kliničara i jednog člana porodice)<sup>24,25</sup> ili iz dva izvora, kao što je u slučaju primene instrumenta ove vrste, indeksa kvaliteta života za mentalno zdravlje (QLI-MH)<sup>26</sup>.

Kao što je poznato, instrumentima o kvalitetu života psihiatrijskih bolesnika ispituju se zadovoljstvo preko odgovora na Likertovoj skali, od potpunog prihvatanja preko neutralnih odgovora do totalnog odbacivanja ponuđenog stava.

Među prvim instrumentima ove vrste treba pomenuti Skalu kvaliteta života (*Quality of life scale* – QLS), sa 21 pitanjem, na koja se, uz pomoć edukovanog kliničkog istraživača, može odgovoriti za 45 minuta. Skalu su sačinili Heinrichs i sar.<sup>27</sup> koristeći je sa ciljem utvrđivanja produktivnih<sup>28</sup> simptoma shizofrenih bolesnika, a radi procene potrebe za hospitalizacijom obolelih.

Od opštih instrumenata za merenje kvaliteta života u Evropi najpoznatiji je Lankaširski profil kvaliteta života (LQOLP)<sup>29-31</sup>, pogodan naročito za evaluaciju programa sveukupnog tretmana shizofrenih bolesnika<sup>32</sup>. Njegova varijanta je vrlo prisutni Berlinski profil kvaliteta života (BELP)<sup>33</sup>, kao i Indeks kvaliteta života (*Quality of Life Index* – QOLI)<sup>32-34</sup>. Skraćena verzija Berlinskog upitnika o kvalitetu života psihički obolelih sa 23 pitanja može da se primeni za samo 20 min, a postiže slične rezultate kao i duža forma, pri čemu se smanjuje halo-efekat. Berlinski upitnik nudi sedmostepenu skalu odgovora (od totalnog nezadovoljstva do potpunog zadovoljstva), koji se tiču zadovoljstva brojnim aspektima života: životom uopšte, radom, profesijom, korišćenjem slobodnog vremena, finansijama, uslovima stanovanja, bezbednošću, odnosima u porodici, seksualnim životom, lečenjem lekovima itd. Naročito pouzdana bila su u njemu, kako pokazuje jedno istraživanje, pitanja vezana za zadovoljstvo lečenjem medikamentima<sup>33</sup>.

U SAD najčešće se koriste Oregonski upitnik o kvalitetu života (*Oregon Quality of Life Questionnaire* – OQLQ), te čuveni Lehmanov intervju o kvalitetu života (*Quality of Life Interview* – QOLI)<sup>23, 25</sup>. Lehmanov intervju o kvalitetu života odnosi se, kao i većina instrumenata ove vrste, na subjektivnu procenu kvaliteta života, ali i na utvrđivanje zadovoljstva nizom tzv. objektivnih pokazatelja kvaliteta života. Reč je o procenjivanju kvaliteta života u sledećim domenima: domaćinstvo, zdravlje uopšte, porodični život, korišćenje slobodnog vremena i zadovoljstvo društvenim odnosima. Zanimljivo je da su Traueri sar.<sup>36</sup> pokazali da zadovoljstvo navedenim aspektima kvaliteta života ne koreliše sa nekim, više objektivnim indikatorima kvaliteta života, kao što je iskustvo sa kriminalom i sl.

Treba pomenuti i Mančesterski upitnik o kvalitetu života (MANSA)<sup>37</sup> sa 24 pitanja, koji se koristi i kod nas<sup>38</sup>.

U literaturi o istraživanjima kvaliteta života vrlo često nailazi se na instrument SZO za merenje kvaliteta života (WHO-QOL) koji ima kratku i širu formu. Zbog brzine primene znatno češće se koristi kratka forma ovog instrumenta, WHO-QOL-Brief<sup>16, 39-45</sup>, a naročito u istraživanjima ovog problema transkulturnog karaktera.

Tu je još vredan pomena instrument koji registruje opšte zdravlje vezano za kvalitet života (*Health related quality of life* – HRQOL), te instrument ove vrste posebno prilagođen za ispitivanje kvaliteta života shizofrenih bolesnika, tzv. Skala za ispitivanje kvaliteta života shizofrenih bolesnika (*Shizophrenia Quality of Life Scale* – SQOLS)<sup>13</sup>. Martin i Allan<sup>46</sup> proučavajući metrička svojstva ovog instrumenta na populaciji bolesnika iz Velike Britanije, ukazali su na njegovu značajnu internu pouzdanost, odnosno na svojstvo da iscrpno istražuje i kogniciju i vitalnost i psihosocijalna osećanja.

Od oko 1000 instrumenata koji su registrovani u ovoj oblasti naši autori izdvajaju, na prvom mestu, Skalu subjektivnog blagostanja (*Subjective Well-being* – SW), već pomenuto Heinrichs-Carpenterovu skalu kvaliteta života, kao i instrumente koji obuhvataju efekte delovanja antipsihotične terapije, tipa Skale za ispitivanje posledica uticaja neuroleptika (*Neuroleptic Disphoria Scale* – NDS), skali inventara stavo-

va prema lekovima (*Drug Attitude Inventory* – DAI) i Skale subjektivnog zadovoljstva pod neurolepticima (*Subjective Well-being under Neuroleptics* – SWN)<sup>15, 16</sup>.

Instrumenti za ispitivanje kvaliteta života odavno se prilagođavaju kulturološkim razlikama između shizofrenih ispitanika. Tako, Chrisholm i Bhugra<sup>21</sup> ističu da je propao pokušaj prevođenja nekih instrumenata za ispitivanje duševnog stanja ljudi, uključujući i upitnik o kvalitetu života sa engleskog na arapski jezik, jer se nisu mogli naći jezički ekvivalenti određenih engleskih semantičkih idioma u arapskoj kulturi.

Ne treba posebno isticati da kvalitet života shizofrenih bolesnika može da se istražuje, osim standardizovanim instrumentima, i pretežno kvalitativnom analizom odgovora na otvorena pitanja iz raznih oblasti življenja, kao što je to slučaj u istraživanjima Meyera i Franza<sup>47</sup> i Jähnela i sar.<sup>41</sup>

### Rezultati istraživanja kvaliteta života shizofrenih bolesnika

Merenja kvaliteta života shizofrenih bolesnika služe za različite svrhe. Na prvom mestu je procena uspešnosti primene određenih, pretežno novih medikamenata ili metoda lečenja uopšte, uključujući i široko zamišljene programe prevencije duševnih oboljenja. Kad su u pitanju psihijatrijski bolesnici, obavezno se ispituje i zadovoljstvo lečenjem, pa su i istraživanja kvaliteta života psihotično obolelih vezana vrlo često upravo za procenu njihovog tretmana uopšte<sup>17, 25, 44, 45, 47-49</sup>. Posebno je istraživan kvalitet života shizofrenih bolesnika u vezi sa brigom društvene zajednice o njima, preciznije rečeno za odredene programe njihove rehabilitacije<sup>41, 50-52</sup>.

Uopšte govoreći, rezultati dobijeni pomoću primene bilo kojeg instrumenta za istraživanje kvaliteta života zavise od kliničkog stanja ispitanika u momentu ispitivanja (naročito od intenziteta prisustva simptoma shizofreno obolleg, pri čemu neki istraživači kao Franz<sup>7</sup> opravdano upozoravaju na tzv. efekat bombastičnosti, *whooper effect*, tj. obraćanje pažnje, i istraživača i ispitanika, samo na subjektivne aspekte kvaliteta života koji su bombastični, tj. vrlo upadljivi. Rezultati primene određenih instrumenata zavise i od toka bolesti (chronični bolesnici ponekad mogu da se prilagode i budu zadovoljni i najlošijim uslovima života), kao i od navike psihotičnih ispitanika na efekte štetnih nuspojava lekova, a sva-kako i od metričkih svojstava instrumenata<sup>24, 46</sup>.

Na osnovu uvida u literaturu o istraživanjima kvaliteta života shizofrenih bolesnika na engleskom, srpskom i nemackom jeziku\*, zapaženo je da postoji usredsređenost istraživanja i rasprava ove vrste na sledeće tematske oblasti: 1 – poređenje kvaliteta života shizofreno obolelih s jedne, i

\* Pretraživanje literature za ovaj rad obavljeno je u bibliotekama sledećih ustanova: Psihosomatska klinika i Psihijatrijska klinika Univerziteta u Hajdelbergu, Centralni institut za mentalno zdravlje iz Manhajma, Univerzitetska biblioteka u Hajdelbergu, Odjeljenje za sociologiju i Odjeljenje za psihologiju Filozofskog fakulteta u Beogradu, Institut za mentalno zdravlje i Univerzitetska biblioteka u Beogradu.

Pri tome, na temu kvaliteta života shizofrenih bolesnika registrovano je do sada, na engleskom, nemackom i srpskom jeziku u bazi podataka „Medline“ preko Interneta, između 1050 i 1240 referenci.

kvaliteta života zdravih ispitanika, organski obolelih i ostalih psihijatrijskih bolesnika sa druge strane, 2 – istraživanja kvaliteta života shizofrenih bolesnika tretiranih u bolničkim uslovima u poređenju sa kvalitetom života shizofrenih bolesnika lečenih vanbolnički, 3 – ispitivanja veze između socio-demografskih obeležja i zadovoljstva životom shizofreno obolelih, 4 – istraživanja odnosa između kvaliteta života i specifične psihopatologije shizofrenih bolesnika, 5 – ispitivanja kvaliteta života shizofrenih bolesnika u različitim sociokulturalnim uslovima, 6 – utvrđivanja odnosa između kvaliteta života i tretmana shizofrenih bolesnika (medikamentnog u prvom redu, pa socioterapijskog, psihoterapijskog i lečenja u okviru društvene zajednice) i 7 – istraživanja kvaliteta života članova porodice i rodbine shizofrenih bolesnika.

U radu su ukratko prikazani sadržaji istraživanja kvaliteta života shizofrenih bolesnika unutar navedenih sedam oblasti.

#### *Poređenja kvaliteta života shizofrenih bolesnika sa kvalitetom života ostalih ispitanika*

Rudolf i Priebe<sup>52</sup> u svojoj komparativnoj studiji koja se odnosila na ispitivanja zadovoljstva života hospitalno lečenih žena obolelih od psihotične depresije, alkoholizma i shizofrenije, utvrdili su sledeće: psihotično depresivne ispitanice u odnosu na shizofrene bolesnike – alkoholičarke manje su zadovoljne životom u četiri od osam domena života, nezavisno od uticaja ostalih faktora kvaliteta života (godine, slobodne aktivnosti, problemi prilagođavanja).

*De facto*, depresivnost, vrlo raširena komponenta psihičkog statusa svih psihijatrijskih bolesnika (kod shizofrenih se javlja kao tzv. depresivni pomak posle faze intenzivne farmakoterapije), ima uticaj na procenu kvaliteta života, naročito onda ako se kvalitet života ispituje isključivo pomoću samoprocene<sup>16</sup>. Taj nedostatak može se otkloniti primenom specifičnih upitnika, kao što je recimo Skala kvaliteta života u depresiji (QLDS), kojom se ispituje selektivno samo uticaj ove psihopatološke komponente na procenu kvaliteta života<sup>53</sup>.

Za shizofrene bolesnike istraživanjima je u principu potvrđeno da oni procenjuju kvalitet života višim od onih koji se leče pod dijagnozom afektivne psihoze<sup>54</sup>, kao i to da je nizak skor kvaliteta života povezan sa prisustvom većeg broja shizofrenih simptoma<sup>41, 44, 45</sup>, ali i simptoma depresivnosti<sup>6, 16, 55–57</sup>, kao i sa lošim somatskim stanjem, uključujući i preteranu telesnu masu<sup>58</sup>, i dodatnim psihičkim problemima kao što je recimo posttraumatski stresni poremećaj (PTSP)<sup>59</sup>.

#### *Kvalitet života shizofrenih bolesnika u bolničkim i vanbolničkim uslovima*

Čak i kad je ustanova dobro opremljena i kada neguje savremene socioterapijske i psihoterapijske metode, život shizofrenog u stacionaru kvalitetno je siromašniji u odnosu na život bolesnika u svakodnevnom kontaktu s članovima svoje porodice, prijateljima ili užim okruženjem u vanbolničkim uslovima lečenja. Radi se o negativnom uticaju bolničke birokratske atmosfere na život bolesnika, tj. o odsutvu privatnosti, uniformnom stilu življenja uopšte, siroma-

šnim i stereotipnim komunikacijama i snažnim pritiskom bolničke okoline na bolesnika da prihvati ulogu duševnog bolesnika, uključujući i redukciju izlazaka, povećanje doze lekova i sl. I rezultati istraživanja potvrđili su ovo<sup>10, 30, 38</sup>. Iako je kvalitet života shizofrenih bolesnika koji se leče u vanbolničkim uslovima viši od kvaliteta života bolesnika lečenih bolnički, ima istraživača koji ukazuju na to da je kvalitet života shizofrenih bolesnika van bolnice lošiji od onoga u bolničkim uslovima, i to onda kada se, po otpustu bolesnika iz bolnice, ne obezbedi adekvatna podrška uže društvene sredine, jer se bolesnici vraćaju u relacije koje su podstakle izbijanje bolesti<sup>59</sup>.

Vredna pomena svakako je studija (doktorska disertacija) Dragane Vukić<sup>30</sup>, čiji je glavni predmet komparativno istraživanje kvaliteta života paranoidnih shizofrenih bolesnika u bolničkim i vanbolničkim uslovima. Vukićeva je utvrdila da su i subjektivni i objektivni aspekt kvaliteta života vanbolnički lečenih signifikantno viši od procene istih aspeka kvaliteta života bolnički lečenih paranoidnih bolesnika. Vanbolničko lečeni bolesnici imaju, u njenom istraživanju, značajno više prijatelja, signifikantno bolje finansijsko stanje, češće su zaposleni, čak su zadovoljniji svojom bezbednosnom situacijom (manje napadani i maltretirani) i na kraju više vrednuju uslove stanovanja u kojima žive. Obe grupe ispitanika nisu se razlikovale bitno u pogledu uticaja sociodemografskih obeležja na kvalitet života.

#### *Kvalitet života shizofrenih bolesnika u zavisnosti od sociodemografskih obeležja ispitanika*

Po svemu sudeći psihosocijalni faktori imaju značajniji uticaj na kvalitet života shizofrenih bolesnika nego psihopatološke manifestacije ove bolesti<sup>15</sup>. Istraživanja pokazuju da je viši kvalitet života shizofrenih bolesnika vezan za blaže simptome, tj. za mirniju fazu i kraće trajanje bolesti, nezavisno od spolnjih uslova življjenja<sup>60</sup>.

Mi smo utvrdili (neobjavljeni podaci) na uzorku shizofrenih bolesnika Instituta za mentalno zdravlje u Beogradu da je procena kvaliteta života shizofrenih bolesnika čak viša u pogledu određenih socijalnih obeležja življjenja, kao što su uslovi stanovanja i zadovoljstvo prihodima, ali je, u odnosu na zdrave ispitanike, niža u pogledu procene zadovoljstva bavljenjem sportskim, kulturnim i društvenim aktivnostima, te u sferi zadovoljstva relacijama sa prijateljima, kao i porodičnim i seksualnim odnosima<sup>61</sup>.

Istraživanje Salokangasa i sar.<sup>62</sup> pokazalo je da je kvalitet života shizofrenih bolesnika u Finskoj viši kod onih ispitanika koji žive u dobrom bračnim ili partnerskim relacijama, dok je studija Kugoa i sar.<sup>49</sup> pokazala da shizofreni bolesnici u Japanu imaju viši kvalitet života ukoliko su im novčani prihodi veći. Slične rezultate (tačnije, pozitivnu korelaciju između prihoda i stabilnog bračnog stanja s jedne, i kvaliteta života s druge strane), našli su Kovess-Masfety i sar.<sup>48</sup> kod shizofrenih bolesnika u čak četiri evropske zemlje: Francuskoj, Portugaliji, Irskoj i Španiji, a Bamiso Makauju i sar.<sup>63</sup> u Nigeriji, kao i Souza i Coutinho<sup>57</sup> u Brazilu, te Chan i sar.<sup>44</sup> u Honkongu i Tajvanu.

Dosta istraživanja<sup>64, 65</sup> potvrdilo je da kvalitet života zavisi od opšte socijalne podrške<sup>55, 65</sup>.

Procene kvaliteta života psihotičnih bolesnika zavise, naravno, i od toga ko ih vrši, sami bolesnici ili stručnjaci, u prvom redu. Naime, u istraživanju Angermeyera i sar.<sup>66</sup> aspekti kvaliteta života shizofrenih bolesnika procenjivani su različito, zavisno od toga ko je bio ocenjivač. Za bolesnike su bili ključni aspekti spremnost za rad, zdravlje, socijalni kontakti i slobodne aktivnosti, a za psihiyatre odsustvo psihopatoloških simptoma, pa tek onda zadovoljstvo radom i društveni kontakti. Za bolesnike najmanje su bili značajni elementi kvaliteta života oni koji se tiču odsustva kognitivnih disfunkcija i oslobođenje od straha, a za psihiyatre uživanje u životu opšte, tj. generalno zadovoljstvo životom.

Istraživanje kvaliteta života shizofrenih bolesnika, internacionalnog značaja, koje su sproveli Holzinger i sar.<sup>67</sup> u kome je 605 psihiyatara iz Nemačke procenjivalo kvalitet života shizofrenih bolesnika, pokazalo je da je najviše rangiran aspekt kvaliteta života zadovoljstvo bolesnika socijalnom integracijom tj. kontakti i prihvatanje od strane ljudi iz njihove neposredne porodične sredine, iza kojih sledi odsustvo simptoma bolesti i sposobnost za rad.

Slična istraživanja kvaliteta života shizofrenih bolesnika, u Istočnoj Aziji pokazala su da sustinski potencijali u poboljšanju kvaliteta života leže upravo u porodičnoj sredini, koja obezbeđuje konkretnu emocionalnu i socijalnu podršku bolesniku<sup>68</sup>.

Što se tiče uticaja sociodemografskih obeležja pola i životnog doba shizofrenih bolesnika na njihov kvalitet života, rezultati istraživanja u globalu ne pokazuju značajnu korelaciju sa kvalitetom života<sup>69, 70</sup>. Izuzetak je uticaj pripadnosti ženskom polu, koja je u pozitivnoj korelациji sa kvalitetom života shizofreno obolelih, kako pokazuju i rezultati istraživanja Salokangasa i sar.<sup>71</sup> i Röder-Wannera i sar.<sup>72, 73</sup>. Međutim, ima istraživanja koja potvrđuju da shizofrene žene postižu niže vrednosti kvaliteta života<sup>54, 74</sup>.

Istraživanje Salokangasa i sar.<sup>71</sup> potvrdilo je da najizraženiji negativni uticaj na kvalitet života vrše udružene sociodemografske varijable, muški pol i samački život. Međutim, kada se ispituju veze između pojedinih aspekata kvaliteta života, nezavisno jedan od drugog s jedne, i sociodemografskih obeležja shizofrenih bolesnika sa druge strane<sup>71</sup> potvrđuje se statistički značajna veza između duboke starosti sa jedne strane, i visokih vrednosti sledećih aspekata kvaliteta života: razvijenosti socijalnih relacija, dobrog fizičkog zdravlja, života sa jednim detetom, zaposlenosti i druženja sa prijateljima sa druge strane. I ostala istraživanja potvrđuju pozitivnu korelaciju između visokog skora kvaliteta života (subjektivnog aspekta posebno) i razvijene socijalne mreže (zaposlenost, zadovoljstvo socijalnim kontaktima i relacijama u braku i porodicu) shizofrenog bolesnika<sup>70</sup>. Zanimljivo je da je istraživanje Beckera i sar.<sup>26</sup> pokazalo da optimalno zadovoljstvo kvalitetom života imaju kontakti bolesnika čiji je broj, u kraćem vremenskom periodu, između 10 i 12. Broj kontakata veći, odnosno manji od navedenog ne koreliše pozitivno sa kvalitetom života.

#### *Kvalitet života i specifična psihopatologija shizofrenih bolesnika*

Kada su u pitanju istraživanja veze između kvaliteta života shizofrenih bolesnika i simptoma ovog oboljenja, najčešće su ona koja ispituju vezu kvaliteta života sa opštim simptomima

shizofrenije koja je najčešće negativna. Tačnije, kvalitet života shizofrenih je niži ako su u pitanju tzv. negativni simptomi, te depresivnost i anksioznost, kako pokazuje istraživanje Hofera i sar.<sup>75</sup>, a viši kad su u pitanju kognitivni simptomi shizofrenije.

I u novijem istraživanju de Souzae i Coutinhoa<sup>76</sup> sa kvalitetom života shizofrenih bolesnika međusobno obrnuto proporcionalno korelišu depresivnost i anksioznost obolelih, kao uostalom u gotovo svim istraživanjima koja su se bavila ispitivanjem ove veze<sup>16, 49, 55, 62</sup>.

Treba dodati, kada je u pitanju ispitivanje odnosa simptoma i kvaliteta života (koji je po pravilu negativan), da se radi o subjektivnoj dimenziji života bolesnika koja uključuje i specifične potrebe obolelog, kao što su informacije o bolesti, tretmanu, o socijalnoj podršci, posledicama oboljenja i sl., koje inače vode boljoj kontroli simptoma shizofrenije<sup>31, 65</sup>. Međutim, mora se imati na umu da se subjektivni aspekti kvaliteta života menjaju sporo, pa je potrebno, naročito kod hronično obolelih shizofrenih, merenja kvaliteta života vršiti na duži vremenski period<sup>14</sup>.

#### *Istraživanja kvaliteta života shizofrenih bolesnika u različitim kulturnim sredinama*

Evans i sar.<sup>77</sup> u svom istraživanju koje se često citira na velikom uzorku mentalno obolelih iz Velike Britanije i na nešto manjem delu uzorka iz Nemačke utvrdili su, da su psihiatritijski bolesnici (pretežno shizofreni bolesnici i obolieli od afektivnih psihoza) sa kontinenta Evrope, zadovoljniji svojim zdravljem, finansijama, porodicom, slobodnim vremenom i društvenim relacijama. Depresija shizofrenih bolesnika utiče na redukciju subjektivnog zadovoljstva životom i kod britanskih i kod nemačkih ispitanika u svim domenima, izuzev u poslu, praktikovanju religioznih navika (kod Britanaca), te u vodenju finansija i u oblasti bezbednosti (kod Nemaca).

U istraživanju sličnog metodološkog dizajna i ciljeva koji su uradili Heinze i sar.<sup>78</sup>, na uzorku paranoidnih shizofreničara u Londonu (75 ispitanika) i Berlinu (69 ispitanika), ustanovljeno je da su bolesnici iz Nemačke značajnije više vrednovali objektivne aspekte kvaliteta života (finansije, posao, stanovanje) i da su u celini bili zadovoljniji kvalitetom života, dok su bolesnici iz Velike Britanije više procenili samo porodični život.

Istraživanje kvaliteta života shizofrenih bolesnika u četiri evropske zemlje (Francuska, Irska, Portugalija i Španija) Kovess-Masfetya i sar.<sup>48</sup> potvrdilo je da se skor kvaliteta života shizofrenih bolesnika ne razlikuje unutar četiri zemlje po kriterijumu pola (žene su u sve četiri zemlje postigle viši skor). Što se tiče uticaja bračnog stanja ispitanika ono je u sve četiri zemlje opet bilo slično, tj. niži skorovi postignuti su od strane onih koji nisu živeli u partnerskim relacijama. Najveće opšte zadovoljstvo kvalitetom života izrazili su bolesnici iz Francuske, a najniže iz Portugalije. S druge strane, ispitanici iz Lisabona bili su najzadovoljniji hranom, a najnezadovoljniji finansijsama, dok su ispitanici iz St. Etiena bili najnezadovoljniji hranom, a najviše zadovoljni materijalnim primanjima.

Komparativno istraživanje ovog problema Heidera i sar.<sup>55</sup> u tri evropske zemlje (Francuska, Nemačka i Velika Britanija), pokazalo je da na kvalitet života u sve tri zemlje negativno utiču simptomi depresije, zatim mlađe životno doba

i niska novčana primanja, a pozitivno zaposlenost shizofrenih bolesnika. Bračni status i pol nisu uticali na kvalitet života shizofrenih bolesnika u ovom transkulturnom istraživanju.

Studijom koju su izveli Puschner i sar.<sup>14</sup> iz nekoliko zemalja Evropske zajednice, tačnije iz Londona, Verone, Amsterdama i Leipciga, ustanovljeno je da ne postoji direktna povezanost između subjektivnog kvaliteta života i prihvatanja primenjene medikacije shizofrenih bolesnika. Tačno je u sve četiri sredine intenzitet simptoma shizofrenih bolesnika uticao negativno na kvalitet života.

Zanimljivo je, da je istraživanje Princea<sup>79</sup> pokazalo, da su crnci oboleli od shizofrenije zadovoljniji kvalitetom života od belaca u institucionalnim uslovima verovatno zbog većeg broja ispitanika-beskućnika i onih lošijeg socijalnog statusa u vremenu pre dolaska na bolničko lečenje među crncima. Međutim, shizofreni bolesnici, predstavnici iste rase u Nigeriji<sup>64</sup> pokazali su da im kvalitet života više zavisi od bračnog statusa i zaposlenosti, tj. da su oni u braku i sa radnim statusom zadovoljniji kvalitetom života. Slično važi za shizofrene bolesnike iz drugih kulturnih sredina, kao što je kineska<sup>44</sup>. Viši skor kvaliteta života postigli su zaposleni, oni koji žive u porodici, koji su religiozniji, stariji i ispitanici sa višim novčanim prihodima, ali razlike nisu značajne, izuzev za globalnu podršku u psihosocijalnim relacijama, čiji manjak koreliše sa nižim kvalitetom života ispitivanih u Hong Kongu i na Tajvanu. U istraživanju kvaliteta života u Japanu Kugoa i sar.<sup>49</sup> nijedna sociodemografska ili tzv. objektivna varijabla nije uticala na procenu kvaliteta života shizofrenih bolesnika. Potvrđilo se da jedino depresija ima značajan uticaj na kvalitet života ispitanika. Slične rezultate, ali sa shizofrenim bolesnicima iz Finske, dobili su Salokangas i sar.<sup>62</sup>, tj. značajno manje procenjen kvalitet života depresivnih bolesnika, onih koji su razvedeni i koji uživaju niži nivo opštih psihosocijalne podrške.

#### *Kvalitet života u zavisnosti od tretmana shizofrenih bolesnika*

U istraživanjima kvaliteta života vezanim za evaluaciju tretmana shizofrenih bolesnika pomenimo najpre ona koja ispituju efekte tretmana u celini<sup>39-41,80</sup>. Međutim, pomoću ispitivanja kvaliteta shizofrenih bolesnika evaluise se i tretman shizofrenih bolesnika u društvenim zajednicama<sup>71</sup>, za vrednovanje socioterapije i sličnih metoda lečenja<sup>73</sup>. U ovom poslednjem slučaju, kao i u istraživanju Warnera i sar.<sup>81</sup> evaluisani su efekti funkcionalisanja klubova hroničnih psihotičnih bolesnika. U obe studije potvrđen je značajan uticaj socioterapije na pozitivne promene u pogledu zaposlenosti, u društvenim relacijama i subjektivnom osećanju kvaliteta života uopšte.

Daleko najčešća su istraživanja koja vrednuju efekte primene medikamenata u tretmanu shizofrenih bolesnika pomoću skora kvaliteta života, i to najčešće vrednovanje primene atipičnih antipsihotika (druge generacije) zasebno, kao što je u istraživanju Mortimera i Al-Agiba<sup>11</sup>, ili u poređenju sa tipičnim antipsihoticima prve generacije, kao što je istraživanje Jonesa i sar.<sup>12</sup> pri čemu se potvrđuje superiornost primene atipičnih antipsihotika, sa značajno izraženijim uticajem na visinu skora kvaliteta života<sup>13,14</sup>.

U pitanju su, takođe, ispitivanja uticaja primene određenih medikamenata na različite aspekte kvaliteta života, na pokretljivost bolesnika, tj. na ekstrapiramidne simptome antipsihotične terapije, te na psihopatologiju i uvid shizofrenih bolesnika<sup>13,14,80</sup>. Najupečatljivije pozitivne efekte na kvalitet života shizofrenih bolesnika, kako su pokazala brojna istraživanja, daju kombinovani tretmani ove kategorije bolesnika<sup>27,51,76,81,82</sup>.

Mere koje se sprovode u savremenoj reformi psihijatrije za poboljšanje kvaliteta života shizofrenih bolesnika, kako ukazuju novija istraživanja ovog problema<sup>10,82</sup>, pouzdan su orijentir u tom pravcu<sup>10,83</sup>. Pri tome, treba još jednom naglasiti da kao i u lečenju somatskih bolesnika, nije bitno samo otklanjanje simptoma, nego lečenje ličnosti upravo u skladu sa njenim egzistencijalnim vrednostima i kulturološkim specifičnostima.

#### *Kvalitet života rodbine shizofrenih bolesnika*

Čak 60% mentalno obolelih lica živi sa svojim članovima porodice (a kod shizofrenih bolesnika i više), tako da problemi kvaliteta života interesuju i porodice psihijatrijskih bolesnika, znatno više nego porodice somatskih bolesnika. Nekad smatrani saučesnicima u nastanku bolesti, članovi porodica psihički obolelih sve više se sagledavaju kao i njihov psihički oboleli član. Prvo istraživanje kvaliteta života rodbine psihički obolelih uradila je 1997. godine Solokhina<sup>83</sup>. Skorije istraživanje kvaliteta života rodbine shizofrenih bolesnika u Tirolu u Austriji Fischer i sar.<sup>42</sup> u odnosu na kvalitet života opšte populacije, pokazalo je da je on u svim aspektima niži za rodbinu obolelih (opšti kvalitet života, telesno zdravlje, psihičko stanje, socijalne relacije, porodični život, finansijski resursi i sl.) u odnosu na kvalitet života opšte populacije. To je, smatra se, posledica uticaja niza činilaca, brije o ambulantnom lečenju obolelog rodaka, učestovanja u porodičnoj terapiji, straha od nasleđivanja bolesti, iscrpljivanja u psihološkoj podršci itd.

Istraživanje Trajanovića<sup>38</sup> pokazalo je da je kvalitet života porodica shizofrenih bolesnika u odnosu na familije iz opšte populacije i kod nas, takođe, značajno niži, kako u sferi mentalnog zdravlja, tako i kad su u pitanju aspekti socijalnog funkcionisanja (druženje, odnosi u porodici). Značajnije niži kvalitet života u porodicama shizofrenih bolesnika u našim prilikama\* pokazali su muškarci, zatim religiozni ispitanici, oni van braka, majke obolelih, kao i ispitanici sa nižim obrazovanjem.

#### *Umesto zaključka*

I pored metodoloških i epistemioloških nedostataka istraživanja kvaliteta života shizofrenih bolesnika (manjkavost jedinstvenog metodološkog pristupa, što povlači za sobom neodređenosti u definisanju problema istraživanja i teškoće u

\* U Srbiji su istraživanja kvaliteta života obolelih uopšte u početku bila vezana za kvalitet života određene grupe somatskih bolesnika (oftalmoloških, kardioloških, onkoloških i drugih). Istraživanje kvaliteta života srčanih bolesnika Radovanovića i Jakovljevića<sup>85</sup> bila su pionirska u tom smislu. Prvi naučni skup na našim prostorima iz ove oblasti održan je u SANU 1997. pod nazivom „Medicina i kvalitet života“.

operacionalizaciji) ova ispitivanja su se pokazala kao pouzdan indikator ishoda (*outcome indicator*) različitih oblika tretmana shizofrenih bolesnika, primene lekova, posebno. Iako rezultati ovih, u suštini multidimenzionih, istraživanja zavise od depresivnog raspoloženja, crta ličnosti i mehanizama prilagođavanja koje shizofreni ispitani koristi, istraživanja kvaliteta života shizofrenih bolesnika će ostati pouzdan, naučno verifikovan pokazatelj humanog statusa najbrojnijih među teškim psihijatrijskim bolesnicima.

Što se instrumenata istraživanja kvaliteta života tiče, izdvojili bismo tri. Prvi od njih, Upitnik o kvalitetu života (QLS), najstariji je i dugo se, zbog dobrih metričkih svojstava, koristio u istraživanjima ove vrste u svetu, uključujući i domaće autore<sup>84</sup>. Sledеći, Mančesterski upitnik o kvalitetu života (MANSA) relativno je kratak i primenjivan je u novijim istraživanjima kvaliteta života psihijatrijskih bolesnika u

svetu i kod nas. Najzad, izdvojili bismo onaj koji se najviše koristi. To je WHO-QOL-Brief, kraća verzija Upitnika o kvalitetu života shizofrenih bolesnika SZO. On se vrlo često pojavljuje u najnovijim istraživanjima ove vrste (poslednjih pet godina) u svetu, a posebno u studijama sa transkulturnim obeležjima. Izbor ovog poslednjeg instrumenta omogućio bi našim istraživačima, ne samo brzo prikupljanje podataka, nego i validnije poređenje sopstvenih rezultata istraživanja sa sličнима u svetu.

Istraživanja kvaliteta života psihijatrijskih bolesnika, a shizofrenih bolesnika posebno, smatramo nezaobilaznim, ne samo u naučnim studijama vezanim za probleme najraširenjeg psihotičnog poremećaja, nego i važnim za planiranje i evaluaciju programa pomoći hroničnim psihotičnim bolesnicima uopšte, posebno ako se imaju u vidu ambiciozne reforme institucijske psihijatrijske zaštite započete kod nas.

## LITERATURA

1. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Soc Sci Med* 1998; 46(12): 1569–85.
2. *Opalić P, Nikolić L.* Psychiatric assessment of the reality in social context. In: *Mrkšić D*, editor. Almanac of the School of Philosophy. Volume XVII. Belgrade: Filozofski fakultet; 2002. p. 106–27. (Serbian)
3. *Opalić P.* Value of health and quality of life in theoretical context. In: *Sociological Society of the Republic of Srpska*, editor. Sociological Annual – Value and quality of life. Pale: Sociological Society of the Republic of Srpska; 2004. p. 243–52. (Serbian)
4. *Priebe S.* Importance of quality of life for psychiatric management and research. *Psychiatr Prax* 1994; 21(3): 87. (German)
5. *Kilian R.* For and against: is quality of life a meaningful indicator of outcome? *For. Psychiatr Prax* 2006; 33(7): 312–4. (German)
6. *Franz M.* Did quality of life research achieve its aim? *Psychiatr Prax* 2006; 33(7): 309–11. (German)
7. *Franz M.* Possibilities and limitations of the use of quality of life as outcome-indicator in schizophrenic patients. *Psychiatr Prax* 2006; 33(7): 317–22. (German)
8. *Lauer G.* Results of quality of life research in chronic psychiatric patients. *Psychiatr Prax* 1993; 20(3): 88–90. (German)
9. *Norholm V, Bech P.* Quality of life in schizophrenic patients: association with depressive symptoms. *Nord J Psychiatry* 2006; 60(1): 32–7.
10. *Miljković S, Vučkić D, Trajanović Lj.* Quality of life in mental disorders. Niš: The Society of Behavioral Theory and Practice; 2004. (Serbian)
11. *Mortimer AM, Al-Agib AO.* Quality of life in schizophrenia on conventional versus atypical antipsychotic medication: a comparative cross-sectional study. *Int J Soc Psychiatry* 2007; 53(2): 99–107.
12. *Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP*, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUTLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(10): 1079–87.
13. *Taniguchi T, Sumitani S, Aono M, Iga J, Kinouchi S, Aki H*, et al. Effect of antipsychotic replacement with quetiapine on the symptoms and quality of life of schizophrenic patients with extrapyramidal symptoms. *Hum Psychopharmacol* 2006; 21(7): 439–45.
14. *Puschner B, Born A, Giessler A, Helm H, Leese M, Bindman JP*, et al. Adherence to medication and quality of life in people with schizophrenia: results of a European multicenter study. *J Nerv Ment Dis* 2006; 194(10): 746–52.
15. *Pušić V, Mihajlović G, Popović-Deušić S, Đukić-Dejanović S, Ignjatović-Ristić D.* Quality of life of patients with psychotic disorders – Clinical significance and assessment scales. *Engrami* 2005; 27(1–2): 7–14. (Serbian)
16. *Atkinson M, Zibin S, Chuang H.* Characterizing quality of life among patients with chronic mental illness: a critical examination of the self-report methodology. *Am J Psychiatry* 1997; 154(1): 99–105.
17. *Meyer T, Franz M.* Concepts of quality of life in patients with schizophrenia. The relationship to their quantitative evaluation of quality of life. *Psychiatr Prax* 2006; 33(7): 344–9. (German)
18. *Opalić P.* Informal and formal social control of mentally ill persons. Annals of the Faculty of Law in Belgrade, International Edition 2007; II: 78–92. Available from: <http://www.ins.bg.ac.yu/Analji/Annals%202007/Annals%2007%20pg%20078-092.pdf>
19. *Karow A.* Remission and quality of life as outcomes indicator for treatment. *Psychoneuro* 2006; 3(7–): 363–70. (German)
20. *Opalić S.* The relation between social factors and onset of neurosis. *Medizin, Mensch, Gesellschaft* 1990; 15(2): 115–24. (German)
21. *Chrisholm D, Bhugra D.* Sociocultural and economic aspect of quality of life measurement. *European Psychiatry* 1997; 12(4): 210–5.
22. *Opalić P.* The Patient's theory of illness treatment and medication. In: *Čović B*, editor. The man and the medicament Belgrade: Institute for Mental Health; 2004. p. 23–34. (Serbian)
23. *Lehman AF.* Measures of quality of life among persons with severe and persistent mental disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1996; 31(2): 78–88.
24. *Ferrans CE, Powers MJ.* Psychometric assessment of the Quality of Life Index. *Res Nurs Health* 1992; 15(1): 29–38.
25. *Malla A, Williams R, Kopala L, Smith G, Tallang D, Balshaw R.* Outcome on quality of life in a Canadian national sample of patients with schizophrenia and related psychotic disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2006; (430): 22–8.
26. *Becker M, Diamond R, Sainfort F.* A new patient focused index for measuring quality of life in persons with severe and persistent mental illness. *Qual Life Res* 1993; 2(4): 239–51.

27. Heinrichs DW, Hanlon TE, Carpenter WT. The Quality of Life Scale, video training programme and rating manual. Baltimore: Maryland Psychiatric Research Center; 1990.
28. Heinrichs DW, Hanlon TE, Carpenter WT. The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophr Bull* 1984; 10(3): 388–98.
29. Oliver JPJ. The social care directive: Development of quality of life profile for the use in community services for the illness. *Social Work and Social Science Review* 1991; 3: 4–45.
30. Vučić D. Comparative analysis of the quality of life of paranoid-schizophrenic patients in the context of hospital and extra-hospital treatment [dissertation]. Niš: University Medical School; 2003. (Serbian)
31. Becker T, Leese M, Krumm S, Ruggeri M, Vázquez-Barquero JL; EPSILON Study Group. Needs and quality of life among patients with schizophrenia in five European centres: what is the impact of global functioning scores? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005; 40(8): 628–34.
32. Hewitt J. Critical evaluation of the use of research tools in evaluating quality of life for people with schizophrenia. *Int J Ment Health Nurs* 2007; 16(1): 2–14.
33. Kaiser W, Isermann M, Hoffmann K, Huxley P, Priebe S. Short assessment of subjective quality of life. Application and results of a short form of the Berliner Lebensqualitätprofil (BELP-KF). *Fortschr Neurol Psychiatr* 1999; 67(9): 413–25. (German)
34. Mulkern V, Agosta JM, Ashbaugh JW, Bradley VJ, Spance RA, Allein S, et al. Community support program client follow-up study. *Hospital and Community Psychiatry* 1986; 41: 892–7.
35. Bigelow DA, Gareau MJ, Young DJ. A quality of life interview. *Psychosoci Rehabilit J* 1990; 14: 94–8.
36. Trauer T, Duckmant R, Chiu E. A study of the quality of life of the severely mentally ill. *Int J Soc Psychiatry* 1998; 44(2): 79–91.
37. Priebe S, Huxley P, Knight S, Evans S. Application and results of the Manchester Short Assessment of Quality of Life (MANSA). *Int J Soc Psychiatry* 1999; 45(1): 7–12.
1. Trajanović Lj. Influence of the paranoid schizophrenic illness in the family on the quality of life of its members [thesis]. Niš: University Medical School; 2003. (Serbian)
39. Schmid R, Neuner T, Cording C, Spiessl H. Schizophrenic patients' quality of life – association with coping, locus of control, subjective well-being, satisfaction and patient-judged caregiver burden. *Psychiatr Prax* 2006; 33(7): 337–43. (German)
40. Stengler-Wenzke K, Kroll M, Matschinger H, Angermeyer MC. Subjective quality of life of patients with obsessive-compulsive disorder compared to the general population. *Psychiatr Prax* 2006; 33(7): 350–2. (German)
41. Jähnel M, Rehm S, Pausch S, Bartmann UP, Spör K. Study on the quality of life of chronically ill patients in socalled "Hostel supported independent living units". *Psychiatrische Praxis* 2007; 34(Suppl 1): S136–7. (German)
42. Fischer M, Kemmler G, Meise U. "How Nice that Someone is Interested in me for a Change". *Psychiatr Prax* 2004; 31(2): 60–7. (German)
43. Herrman H, Hawthorne G, Thomas R. Quality of life assessment in people living with psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002; 37(11): 510–8.
44. Chan SW, Hsiung PC, Thompson DR, Chen SC, Hwu HG. Health-related quality of life of Chinese people with schizophrenia in Hong Kong and Taipei: a cross-sectional analysis. *Res Nurs Health* 2007; 30(3): 261–9.
45. Sim K, Chan YH, Chua TH, Mahendran R, Chong SA, McGorry P. Physical comorbidity, insight, quality of life and global functioning in first episode schizophrenia: a 24-month, longitudinal outcome study. *Schizophr Res* 2006; 88(1–3): 82–9.
46. Martin CR, Allan R. Factor structure of the Schizophrenia Quality of Life Scale Revision 4 (SQLS-R4). *Psychol Health Med* 2007; 12(2): 126–34.
47. Meyer T, Franz M. Perceptions of quality of life in schizophrenic patients. *Gesundheitswesen* 2005; 67(2): 120–3. (German)
48. Kovess-Masfáty V, Xavier M, Moreno Kustner B, Suchocka A, Sevilla-Dedieu C, Dubnits J, et al. Schizophrenia and quality of life: a one-year follow-up in four EU countries. *BMC Psychiatry* 2006; 6: 39.
49. Kugo A, Terada S, Ishizuka H, Takeda T, Sato S, Habara T, et al. Quality of life for patients with schizophrenia in a Japanese psychiatric hospital. *Psychiatry Res* 2006; 144(1): 49–56.
50. Chan GW, Ungvari GS, Shek DT, Leung Dagger JJ. Hospital and community-based care for patients with chronic schizophrenia in Hong Kong – quality of life and its correlates. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2003; 38(4): 196–203.
51. Holzner B, Kemmler G, Meise U. The impact of work-related rehabilitation on the quality of life of patients with schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998; 33(12): 624–31.
52. Rudolf H, Priebe S. Subjective quality of life in female inpatients with depression: a longitudinal study. *Int J Soc Psychiatry* 1999; 45(4): 238–46.
53. McKenna SP, Hunt SM. A new measure of quality of life in depression: testing the reliability and construct validity of the QLDS. *Health Policy* 1992; 22(3): 321–30.
54. Koivumaa-Honkanen HT, Honkanen R, Antikainen R, Hintikka J, Viinamäki H. Self-reported life satisfaction and treatment factors in patients with schizophrenia, major depression and anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99(5): 377–84.
55. Heider D, Angermeyer MC, Winkler I, Schomerus G, Bebbington PE, Brugha T, et al. A prospective study of Quality of life in schizophrenia in three European countries. *Schizophr Res* 2007; 93(1–3): 194–202.
56. Karow A, Pajonk FG. Insight and quality of life in schizophrenia: recent findings and treatment implications. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19(6): 637–41.
57. Souza LA, Coutinho ES. Associated factors to quality of life of patients with schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr* 2006; 28(1): 50–8. (Portuguese)
58. Faulkner G, Cohn T, Remington G, Irving H. Body mass index, waist circumference and quality of life in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 90(1–3): 174–8.
59. Calhoun PS, Bosworth HB, Stechuchak KA, Strauss J, Butterfield MI. The impact of posttraumatic stress disorder on quality of life and health service utilization among veterans who have schizophrenia. *J Trauma Stress* 2006; 19(3): 393–7.
60. Browne S, Roe M, Lane A, Gervin M, Morris M, Kinsella A, et al. Quality of life in schizophrenia: relationship to sociodemographic factors, symptomatology and tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94(2): 118–24.
1. Opalić P, Femić N. The Research of the quality of life of schizophrenic patients in Belgrade. *Medicinski Pregl* 2008; 61 (in press).
62. Salokangas RK, Honkonen T, Stengård E, Koivisto AM. Subjective life satisfaction and living situations of persons in Finland with long-term schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2006; 57(3): 373–81.
63. Bamiso Makaniyu A, Ademola Adeponle B, Ayodele Obembe O. A comparison of quality-of-life in schizophrenia and affective disorder patients in a Nigerian tertiary hospital. *Transcult Psychiatry* 2007; 44(1): 65–78.
64. Salize HJ. Quality of life, social deprivation and mental disorders – is there an association in populations at risk? *Psychiatr Prax* 2006; 33(7): 323–9. (German)
65. Eack SM, Newbill CE, Anderson CM, Rotondi AJ. Quality of life for persons living with schizophrenia: more than just symptoms. *Psychiatr Rehabil J* 2007; 30(3): 219–22.
66. Angermeyer MC, Holzinger A, Kilian R, Matschinger H. Quality of life – as defined by schizophrenic patients and psychiatrists. *Int J Soc Psychiatry* 2001; 47(2): 34–42.

67. Holzinger A, Angermeyer MC, Matschinger H. Quality of life for schizophrenic patients – that is.... Results of a survey of psychiatrists. *Psychiatr Prax* 1997; 24(2): 61–4. (German)
68. Tan HY, Choo WC, Doshi S, Lim LE, Kua EH. A community study of the health-related quality of life of schizophrenia and general practice outpatients in Singapore. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004; 39(2): 106–12.
69. Trompenaars FJ, Masthoff ED, Van Heck GL, Hodiamont PP, De Vries J. Relationships between demographic variables and quality of life in a population of Dutch adult psychiatric outpatients. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005; 40(7): 588–94.
70. Bengtsson-Tops A, Hansson L. Quantitative and qualitative aspects of the social network in schizophrenic patients living in the community. Relationship to sociodemographic characteristics and clinical factors and subjective quality of life. *Int J Soc Psychiatry* 2001; 47(3): 67–77.
71. Salokangas RK, Honkonen T, Stengård E, Koivisto AM. To be or not to be married – that is the question of quality of life in men with schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2001; 36(8): 381–90.
72. Röder-Wanner UU, Priebe S. Schizophrenia and quality of life – sex-specific aspects. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1995; 63(10): 393–401. (German)
73. Röder-Wanner UU, Oliver JP, Priebe S. Does quality of life differ in schizophrenic women and men? An empirical study. *Int J Soc Psychiatry* 1997; 43(2): 129–43.
74. Becker T, Leese M, Clarkson P, Taylor RE, Turner D, Kleckham J, et al. Links between social network and quality of life: an epidemiologically representative study of psychotic patients in south London. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998; 33(7): 229–304.
75. Hofer A, Baumgartner S, Edlinger M, Hummer M, Kemmler G, Rettenbacher MA, et al. Patient outcomes in schizophrenia I: correlates with sociodemographic variables, psychopathology, and side effects. *Eur Psychiatry* 2005; 20(5–6): 386–94.
76. de Souza LA, Coutinho ES. The quality of life of people with schizophrenia living in community in Rio de Janeiro, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2006; 41(5): 347–56.
77. Evans S, Huxley P, Priebe S. A comparison of the quality of life of severely mentally ill people in UK & German samples. *Int J Soc Psychiatry* 2000; 46(1): 47–56.
78. Heinze M, Taylor RE, Priebe S, Thornicroft G. The quality of life of patients with paranoid schizophrenia in London and Berlin. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1997; 32(5): 292–7.
79. Prince JD. Ethnicity and life quality of recently discharged inpatients with schizophrenia. *Am J Orthopsychiatry* 2006; 76(2): 202–5.
80. Holloway F, Carson J. Subjective quality of life, psychopathology, satisfaction with care and insight: an exploratory study. *Int J Soc Psychiatry* 1999; 45(4): 259–67.
81. Warner R, Huxley P, Berg T. An evaluation of the impact of clubhouse membership on quality of life and treatment utilization. *Int J Soc Psychiatry* 1999; 45(4): 310–20.
82. Schmidt K, Staupendahl A, Vollmoeller W. Quality of life of schizophrenic psychiatric outpatients as a criterion for treatment planning in psychiatric institutions. *Int J Soc Psychiatry* 2004; 50(3): 262–73.
83. Solokhina T. Quality of life relatives of the mentally ill as an integral index of psychiatric care quality. *Quality of Life Research* 1997; 6: 724. (abstract)
1. Dedić G. The soldier's quality of life during the years of military service. *Vojnosanit Pregl* 2003; 60(3): 305–14. (Serbian)
85. Radovanović N, Jakovljević D. Quality of life after open heart surgery. Novi Sad: Institute of Cardiovascular Diseases; 1997. (Serbian)
- Rad je primljen 5. I 2008.



## ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

ВОЈНОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЈА

Црнотравска 17, 11040 **Београд, Србија**

Тел/факс: +381 11 2669689

[vmaini1@eunet.yu](mailto:vmaini1@eunet.yu)

[vmaini2@eunet.yu](mailto: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](mailto:vmaini1@eunet.yu) или [vmaini2@eunet.yu](mailto:vmaini2@eunet.yu)



# Hipokretinski neurotransmiterski sistem i narkolepsija

## Hypocretin neurotransmitter system and narcolepsy

Milan B. Lakočević\*, Nenad R. Rajšić†

Klinički centar Srbije, \*Institut za neurologiju, Beograd;  
Vojnomedicinska akademija, †Neurološka funkcijalna dijagnostika, Beograd

### Ključne reči:

neurotransmiteri; narkolepsija; spavanje, rem; genetski fenomeni.

### Key words:

neurotransmitter agents; narcolepsy; sleep, rem; genetic phenomena.

### Uvod

Hipotalamus je centralni regulator homeostaze. Delujući regulatorno na žđ, apetit, metabolizam, telesnu temperaturu, stepen budnosti, seksualnu želju i aktivnost endokrinih žlezda, neuroni hipotalamusa tako kreiraju ponašanje neophodno za opstanak jedinke i održanje biološke vrste.

U januaru 1998. god. Satkli i članovi njegove laboratorije sa Instituta Skrips u Kaliforniji otkrili su da nervne ćelije dorzolateralnog hipotalamus-a proizvode dotad nepoznatu familiju neuropeptida hipokretina (hipotalamusnih inkretina)<sup>1</sup>.

Hibridizacijom *in situ* obavljenom u Centru za poremećaje spavanja Univerziteta Stenford, utvrđeno je precizno da se hipokretinski neuroni kod ljudi nalaze u srednjem (tuberalnom) regionu hipotalamus-a oko vlakana forniksa u lateralnoj i medialnoj hipotalamusnoj arei (u sastavu ventromedijalnog i dorzolateralnog jezgra). Procenjeno je da u dorzolateralnom humanom hipotalamusu broj neurona koji sadrže hipokretine iznosi do 80 000<sup>2</sup>.

Ista istraživačka grupa utvrdila je i da hipokretinski neuroni difuzno inervišu sav mozak, uspostavljajući naročito brojne sinaptičke kontakte sa korom prednjeg mozga, limbičkim sistemom i moždanim stablom (srednjim mozgom, moždanim mostom i produženom moždinom)<sup>3</sup>.

Eksperimenti Satklifa i njegovog tima ukazali su posebno na bitnu ulogu hipokretina 1 u dodatnom podsticanju na aktivnost „primitivnih“ neurona moždanog stabla. Neurofiziološki, oni su dokazali da neuroekscitatorno dejstvo hipokretina 1 znatno doprinosi razbuđivanju (*arousal*)<sup>1</sup>.

Već u februaru 1998. god. Sakurai i sar.<sup>4</sup> istražujući endogene ligande za orfan receptore, otkrili su neuropeptide oreksine i utvrdili da je položaj oreksijskih neurona idealan za regulaciju kognitivnog, motivacionog i emocionalnog aspekta unosa hrane (otud naziv oreksijski, opečić – ještost).

Osim toga, oni su ustanovili da se primenom u vidu bolusa svakog od oreksina ponaosob u lateralni hipotalamus eksperimentalnih životinja stimuliše apetit, a konačni rezultat je povećanje telesne mase. Ubrzo, uporedivanjem hemijske gradijentne postavke i oveksina postalo je jasno da su to isti peptidi.

Godinu dana kasnije, 1999. god., Kirchgessner i Liu<sup>5</sup> identifikovali su hipokretinske nervne i endokrine ćelije i u digestivnom traktu sisara, ukazavši pri tom na sekretomotornu ulogu ovih transmitera (regulišu sekreciju i motilitet creva i gušterice). Time je opovrgnuto ranije uverenje o ekskluzivnoj lokalizaciji hipokretinskog transmiterskog sistema u centralnom nervnom sistemu.

### Struktura hipokretina

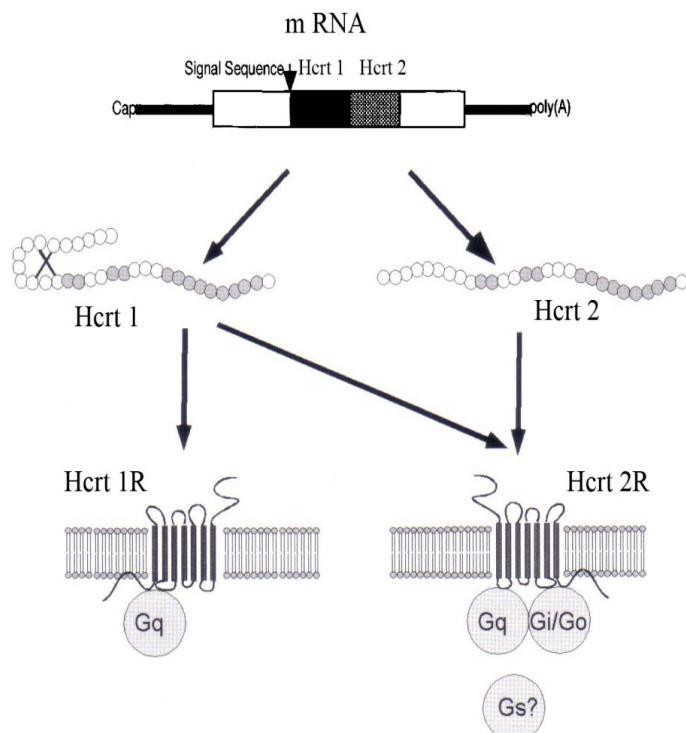
Biohemski prekursor hipokretina 1 i 2 (tj. oreksina A i B) jeste polipeptid preprohipokretin. Hibridizacijom radioaktivnim probama gen za preprohipokretin kod ljudi je mapiран на dugom kraku hromosoma broj 17 u regionu 21 (17q21). Ovaj gen, čija je dužina 1 432 bazna para, ima dva egzona i jedan intron<sup>6</sup>.

Prvi egzon gena za preprohipokretin dug je 143 bazna para. Sa njega se prepisuju 5' netranslatorni region i prvi sedam kodona signalne sekvene. Drugi egzon, dužine 473 bazna para, kodira preostali deo signalne sekvene (rezidue 8–33), preprohipokretin, kao i 3' netranslatorni region<sup>6</sup>.

Od prekursorskog polipeptida preprohipokretina dobijaju se posttranslačijskim proteolitičkim isecanjem peptidi hipokretin 1 (oreksin A), sastavljen od 33 amino kiselina, i hipokretin 2 (oreksin B) koji ima 28 amino kiselina. Na važnost fiziološke uloge hipokretina ukazuje njihova striktno očuvana struktura tokom evolucije: sekvenca hipokretina 1 identična je među sisarima, dok se primarna struktura humanog hipokretina 2 razlikuje za jednu do dve amino kiseline kada se poređi sa drugim vrstama sisara<sup>6</sup>.

Biološke efekte hipokretini ostvaruju aktivacijom dva specifična receptora koji su povezani sa G proteinima celijeske membrane. Utvrđeno je da samo hipokretin 1 (oreksin A) može da aktiviše oreksinski receptor 1 (OH1). Za razliku od njega, oreksinski receptor 2 (OH2) neselektivan je, tako da se za njega mogu vezati svi hipokretini. Za oreksinski receptor 1 zna se da je isključivo sparen sa q podklasom G proteina (Gq), dok oreksinski receptor 2 može da bude spajen sa podklasama Gq i Gi/o<sup>6</sup> (slika 1).

delili sa ribama istog pretka pre oko 500 miliona godina. Ovi naučnici nisu našli dokaze o postojanju hipokretina kod biološke vrste *Ciona intestinalis* koja je pripadnik najranijih hordata – urohodata. Ti nalazi omogućili su da se grubo proceni da je vreme nastanka gena za preprohipokretin negde u periodu evolutivnog razlaza urohodata i kičmenjaka. Stepen konzervisanosti sekvene ovog neuropeptida kod riba i čoveka nagoveštava da je to moglo da se desi pre približno 650 miliona godina.



Sl. 1 – Prikaz hipokretinskog/oreksinskog neurotransmiterskog sistema

Uporedivanjem koncentracija hipokretina 1 u cerebrospinalnoj tečnosti (CST) 272 zdrava čoveka različitog uzrasta (od prvih meseci života do 79 godina) ispostavilo se da je nivo hipokretina 1 i kod odojčadi mlađe od četiri meseca sličan onome koji postoji kod odraslih osoba, odnosno da je iznad vrednosti od 200 pg/ml CST. Tom kliničkom studijom izvedenom tokom 2002. god. Kanbayashi i sar.<sup>7</sup> pružili su pouzdane dokaze da maturacija hipokretinskog neurotransmiterskog sistema kod vrste *Homo sapiens* nastaje veoma rano po rođenju.

U pokušaju da otkriju kada se tokom filogenije pojavi gen za preprohipokretin, Alvarez i Sutcliffe<sup>8</sup> pretražili su baze DNK podataka i na osnovu toga ustanovili sekvencu hipokretina kod ribe *Takifugu rubripes*. Uporedivanjem sekvenci preprohipokretina prepoznali su pozicije koje su konzervisane kod tri evolutivno udaljene biološke vrste – ribe *Takifugu rubripes*, žabe *Xenopus laevis* i čoveka *Homo sapiens sapiens*. Konzervisani deo preprohipokretina ove ribe 60% identičan je žabljem, a 58% čovečijem. Pronađene su i sekvene koje su identične samo kod žabe i čoveka. Ovo je očekivano, s obzirom na to da su vodozemci i sisari imali zajedničkog pretka pre približno 300 miliona godina, a da su

#### Uloga hipokretina u regulaciji stanja budnosti

Otkriće hipokretinskog/oreksinskog sistema početkom 1998. god. omogućilo je bolje razumevanje biološkog mehanizma regulacije budnog stanja svesti<sup>1,4</sup>. Usledila su istraživanja narkolepsije na molekularnom nivou. Narkolepsija je opisana kod nekoliko životinjskih vrsta, uključujući pse i, odnedavno, miševe. Narkolepsija kod pasa prirodno je formiran model sa sporadičnim ispoljavanjem kod 17 pasmina i familijarnim ispoljavanjem kod tri pasmine, kod kojih se prenosi autosomno recessivno<sup>9</sup>. Otkriće tačkaste mutacije u genu za hipokretinski receptor 2 na prirodnom modelu pseće narkolepsije podržalo je hipotezu o ulozi hipokretinskog neurotransmiterskog sistema u nastanku narkolepsije<sup>10</sup>. Skoro istovremeno stvoren je i model narkolepsije na homozigotnom preprohipokretin knockout mišu<sup>11</sup>. Oba saznanja podstakla su istraživanja na ljudima.

Kod ljudi sa sindromom narkolepsije obavljena su biohemijska ispitivanja CST. Prvo, rezultati Nishino i sar.<sup>12</sup> pokazali su da je koncentracija neuropeptida hipokretina 1 u CST osoba koje pate od narkolepsije s katapleksijom

znatno manja od fizioloških vrednosti, a da je kod nekih od njih nemerljiva (donja granica za detekciju je 40 pg/ml). Prosečan nivo hipokretina 1 kod kontrolne grupe zdravih ispitanika bio je 280 pg/ml. Ova studija obezbedila je prvu jasnu vezu između disfunkcije hipokretinskog neurotransmitterskog sistema i narkolepsije kod ljudi. Zatim, Kanbayashi i sar.<sup>13</sup> su utvrdili da kod bolesnika sa narkolepsijom bez katapleksije i bolesnika s idiopatskom hiper-somnjom vrednosti hipokretina 1 u CST odgovaraju referentnim. Ovi rezultati potvrđeni su ispitivanjima na većem broju obolelih osoba (uključujući i decu) samo nekoliko meseci od početka fenotipskog ispoljavanja narkolepsije<sup>14, 15</sup>. Tako je dokazano da su niske koncentracije hipokretina 1 specifične za narkolepsiju s katapleksijom i da se taj deficit može ustanoviti već u ranoj fazi sindroma. Zasad nije moguće merenje koncentracije hipokretina 2 u CST, pošto se on verovatno brzo razgrađuje.

U fenotipskoj slici narkolepsije kod ljudi preterana dnevna pospanost i epizode spavanja koje traju od 10 do 15 min (a može ih prekinuti bilo kakva draž) dešavaju se u situacijama u kojima bi i zdrava osoba mogla da postane pospana (monotonija, postprandijalno), ali i u neobičnim okolnostima, na primer usred razgovora, šetanja, seksualnog odnosa, igranja na zabavi, vožnje automobila<sup>16</sup>. Neki bolesnici u toku naleta spavanja mogu da nastave dotadašnju aktivnost na poluautomatski način bez svesnog uvida i sećanja<sup>17</sup>. Karakteristično je da katapleksičke krize bivaju izazvane smehom, iznenadenjem, napadima besa. One, uglavnom, traju od nekoliko sekundi do nekoliko minuta, a izuzetno retko nižu se brzo jedna za drugom u trajanju čak i do 60 minuta (*status cataplecticus*). Sve vreme krize bolesnik je svestan, a oporavak je brz i potpun<sup>18, 19</sup>. Većina simptoma i znakova narkolepsije predstavlja abnormalna ispoljavanja REM faze spavanja, u koja spadaju česti počeci dnevnog i noćnog spavanja REM spavanjem (koji se mogu da dožive subjektivno kao hipnagogne/hipnapompne halucinacije), kao i inhibitorni procesi odvojeni od celine REM spavanja (kakvi su katapleksija i paraliza spavanja)<sup>20</sup>. U sindromu narkolepsije čest je poremećaj ponašanja u REM spavanju (*REM Behavior Disorder – RBD*)<sup>21</sup>.

### Dijagnoza narkolepsije

Po uputstvu Američke akademije za medicinu spavanja dijagnoza narkolepsije može se postaviti neurofiziološki i biohemski. Neurofiziološki dokazi obezbeđuju se polisomnografijom tokom noći i potom višestrukim testom latence uspavljanja u toku dana (*Multiple Sleep Latency Test – MSLT*). Posle noćnog spavanja od najmanje 6 sati, narednog dana, u pet navrata, za vreme MSLT srednja latanca uspavljanja treba da bude jednak ili manja od 8 minuta, a bar dve epizode spavanja treba da počnu REM spavanjem (*Sleep Onset REM – SOREM*). Umesto MSLT, koncentracija hipokretina 1 u CST osobe koja ima narkolepsiju s katapleksijom treba da bude najviše 110 pg/ml ili 30% od normalne kontrolne vrednosti, pod uslovom da bolesnik nije u stanju kome<sup>22, 23</sup>.

Vrlo malo je originalnih naučnih radova posvećenih molekularnoj analizi gena za preprohipokretin kod ljudi.

Prvo takvo istraživanje izvršeno je u najeminentnijem svetskom centru za narkolepsiju koji se nalazi na Univerzitetu Stenford. U potrazi za mutacijama u genima za preprohipokretin i hipokretinske receptore 1 i 2, utvrđeno je sekveniranje DNK 74 osobe obolele od narkolepsije različitog MNS antigenskog statusa i familijarne istorije bolesti. Utvrđeno je nekoliko polimorfizama u genima za hipokretinske receptore, kako kod obolelih, tako i kod kontrolne grupe zdravih osoba. U jednom slučaju otkrivena je heterozigotna tačasta mutacija gena za preprohipokretin, kojom je na poziciji 47 timin zamjenjen guaninom (47T → G), a u signalnom peptidu leucin je na poziciji 16 zamjenjen argininom (Leu16Arg). Ovaj alel nije pronaden kod 212 kontrolna uzorka, uključujući zdravu majku probanda. Budući da DNK zdravog oca nije bila dostupna, nije bilo moguće taj alel proglašiti za mutaciju *de novo*<sup>2</sup>. Radi se o bolesniku profesorke Nevšimalove s Neurološke klinike u Pragu kod koga je ona postavila dijagnozu narkolepsije još u uzrastu od 6 meseci. Sumnju u narkolepsiju pobudilo je to što je odojčetu padala glava kada god bi se smejal u igri s majkom. Zatim su u tom uzrastu konstatovane iznenadne epizode imperativnog spavanja u trajanju od 5 minuta do jednog sata. Počeci spavanja REM spavanjem (SOREM) prvi put dokumentovani su kada je dečak imao dve i po godine. Tokom narednih 16 godina priređivani su brojni MSLT testovi pri kojima su latence uspavljanja konstantno bile ekstremno kratke, a SOREM multipli. Razvila se posebno teška klinička slika narkolepsije sa 5–20 katapleksičkih kriza dnevno, hipnagognim halucinacijama i paralizama spavanja, uz dodatno postojanje periodičnih pokreta nogu i povremene noćne bulimijske počevši od pete godine života. Koncentracija hipokretina 1 u njegovoj CST nije bila merljiva<sup>2</sup>.

Da bi precizirali doprinos hipokretina etiologiji narkolepsije, nemački istraživači izvršili su skrining kompletног gena za preprohipokretin radi otkrivanja mutacija ili polimorfizama kod 178 osoba obolelih od narkolepsije. U poređenju s divljim tipom tega gena, otkrili su varijaciju sekvene C3250T u egzonu 1. Utvrđeno je da je alel 3250T postojao kod šest bolesnika, ali i kod jednog od 189 zdravih ispitanika. Svih šest osoba obolelih od narkolepsije s varijantom 3250T bilo je heterozigotno. Osim toga, kod jednog bolesnika otkrivena je insercija nukleotida A na poziciji 2679. Ova varijacija smeštena je u nizu od 7 uzastopnih adeninskih rezidua u regionu promotora. Uticaj te varijacije na kliničku sliku nije razjašnjen. Nikakav drugi polimorfizam nije bio detektovan u istraživanom genu. Zaključili su da polimorfizam C3250T, iako zapažen samo kod 3% oboljelih, pruža podršku konceptu genske heterogenosti narkolepsije. U pokušaju da se rasvetli povezanost polimorfizma i simptomatologije nisu uočene posebne kliničke karakteristike. Kod svih bolesnika ispoljavali su se: pospanost, napadi spavanja, automatsko ponašanje, paralize spavanja i katapleksija. Četvero obolelih doživljavalo je hipnagogne halucinacije<sup>24</sup>.

Molekularna genetska istraživanja koja su potom usledila nisu potvrdila povezanost polimorfizma u genu za preprohipokretin i kliničke slike narkolepsije<sup>16, 25, 26</sup>.

## Zaključak

Prelomno otkriće nedostatka hipokretina kod narkolepsije pruža izvrsnu osnovu za bolje razumevanje fiziologije spavanja i podsticaj je za buduća istraživanja. Međutim, ono

nije omogućilo da se razreši enigma etiologije narkolepsije. Za razliku od animalnih modela, narkolepsija kod ljudi, mada specifično povezana sa deficitom hipokretina, nije samo jednostavan genski poremećaj. Mechanizam regulisanja ekspresije gena za preprohipokretin tek treba da bude razjašnjen.

## LITERATURA

1. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuromodulatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(1): 322–7.
2. Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 2000; 6(9): 991–7.
3. Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998; 18(23): 9996–10015.
4. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92(4): 573–85.
5. Kirchgessner AL, Liu M. Orexin synthesis and response in the gut. *Neuron* 1999; 24(4): 941–51.
6. Sakurai T, Moriguchi T, Furya K, Kajiwara N, Nakamura T, Yanagisawa M, et al. Structure and function of human prepro-orexin gene. *J Biol Chem* 1999; 274(25): 17771–6.
7. Kanbayashi T, Yano T, Ishiguro H, Kawanishi K, Chiba S, Aizawa R, et al. Hypocretin-1 (orexin-A) levels in human lumbar CSF in different age groups: infants to elderly persons. *Sleep* 2002; 25(3): 337–9.
8. Alvarez CE, Sutcliffe JG. Hypocretin is an early member of the incretin gene family. *Neurosci Lett* 2002; 324(3): 169–72.
9. Tonokura M, Fujita K, Nishino S. Review of pathophysiology and clinical management of narcolepsy in dogs. *Vet Rec* 2007; 161(11): 375–80.
10. Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999; 98(3): 365–76.
11. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999; 98(4): 437–51.
12. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Nersimalova S, Lammers GJ, Vankova J, et al. Low cerebrospinal fluid hypocretin (Orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Ann Neurol* 2001; 50(3): 381–8.
13. Kanbayashi T, Inoue Y, Chiba S, Aizawa R, Saito Y, Tsukamoto H, et al. CSF hypocretin-1 (orexin-A) concentrations in narcolepsy with and without cataplexy and idiopathic hypersomnia. *J Sleep Res* 2002; 11(1): 91–3.
14. Dauvilliers Y, Baumann CR, Carlander B, Bischof M, Blatter T, Leendreux M, et al. CSF hypocretin-1 levels in narcolepsy, Kleine-Levin syndrome, and other hypersomnias and neurological conditions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(12): 1667–73.
15. Arii J, Kanbayashi T, Tanabe Y, Sawaishi Y, Kimura S, Watanabe A, et al. CSF hypocretin-1 (orexin-A) levels in childhood narcolepsy and neurologic disorders. *Neurology* 2004; 63(12): 2440–2.
16. Lakočević M. Genes analysis for preprohypocretin in narcolepsy in children and young people [thesis]. Belgrade: The School of Medicine; 2007. (Serbian)
17. Koračević R. Narcolepsy and other hypersomnias. In: Petrušić Z, editor. Sleeping and sleep disorders. Belgrade: Serbian Academy of Sciences and Arts; 2007. p. 35–47. (Serbian)
18. Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
19. Bassetti CL, Billiard M, Mignot EA. Narcolepsy and hypersomnia. New York: Informa Healthcare; 2006.
20. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007; 369(9560): 499–511.
21. Nersimalova S, Pribodova I, Kemlink D, Lin L, Mignot E. REM behavior disorder (RBD) can be one of the first symptoms of childhood narcolepsy. *Sleep Med* 2007; 8(7–8): 784–6.
22. Thorpy MJ. The clinical use of the Multiple Sleep Latency Test. The Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992; 15(3): 268–76.
23. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep and Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
24. Gencik M, Dahmen N, Wieczorek S, Kasten M, Bierbrauer J, Angelescu I, et al. A prepro-orexin gene polymorphism is associated with narcolepsy. *Neurology* 2001; 56(1): 115–7.
25. Hungs M, Lin L, Okun M, Mignot E. Polymorphisms in the vicinity of the hypocretin/orexin are not associated with human narcolepsy. *Neurology* 2001; 57(10): 1893–5.
26. Quinnell TG, Farooqi IS, Smith IE, Shneerson JM. Screening the human prepro-orexin gene in a single-centre narcolepsy cohort. *Sleep Med* 2007; 8(5): 498–502.

Rad je primljen 26. XI 2007.



## Mandibular reconstruction – state of the art and perspectives

### Rekonstrukcija mandibule – dosadašnja dostignuća i perspektive

**Srboljub Stošić**

**Military Medical Academy, Clinic for Maxillofacial Surgery, Belgrade**

**Key words:**

oral surgical procedures; mandible; transplants; surgical flaps; bone and bones; muscles; microsurgery.

**Ključne reči:**

hirurgija, maksilofacialna, procedure; mandibula; graftovi; režnjevi, hirurški; kost; mišići; mikro hirurgija.

#### Introduction

The human mandible is a horseshoe shaped bone, anatomically divided into a body, angle and ramus. It is the only both movable and unpaired facial bone. The mandible defines the profile and appearance of the lower third of the face. Thus it contributes to facial contour, proper occlusion, mastication, airway support, deglutition and speech<sup>1</sup>.

Discontinuity of the mandible is caused by trauma, infection or the extirpation of a tumor and results in cosmetic deformity, psychological impairment and functional disability. The most common indication for mandibular reconstruction remains ablative surgery for advanced neoplastic processes. Reconstruction of complex three-dimensional composite bony and soft-tissue defects is a paramount for rehabilitation of vastly hindered form and function. In general, mandibular loss due to benign processes results in preservation of soft tissue. In contrast, mandibulectomy for carcinoma more frequently results in large bone and neighboring soft-tissues, muscles and nerve defects<sup>2</sup>.

The goals of mandible reconstruction are: establishment of mandible continuity, establishment of an osseous-alveolar base, correction of adjacent soft tissue defects, and it has to provide sufficient durability and strength to allow resumption of daily activities. Restoration of a full thickness mandibular defect requires discontinuity of the mandible to be repaired with a graft of sufficient length to achieve symmetry and correct shape. Whereas the intraoral contours may be repaired by onlay bone grafting, guides to the shape of the lower border are few especially when the defect crosses the midline<sup>3</sup>.

Techniques for mandibular reconstruction could be classified into four categories: autogenous bone (avascular bone grafts, pedicled bone flaps, free vascularized osteomyocutaneous flaps, prelaminated and prefabricated bone

grafts), osteogenetic distraction, alloplastic materials (with or without bone), tissue engineered grafts.

Preoperative planning should include age, sex, smoking habits, alcohol consumption, comorbidities, etiology, dental status, time elapse from the cause of the defect, the localization and latitude of bony and soft tissues defect and a thorough evaluation of a patient's facial anatomy.

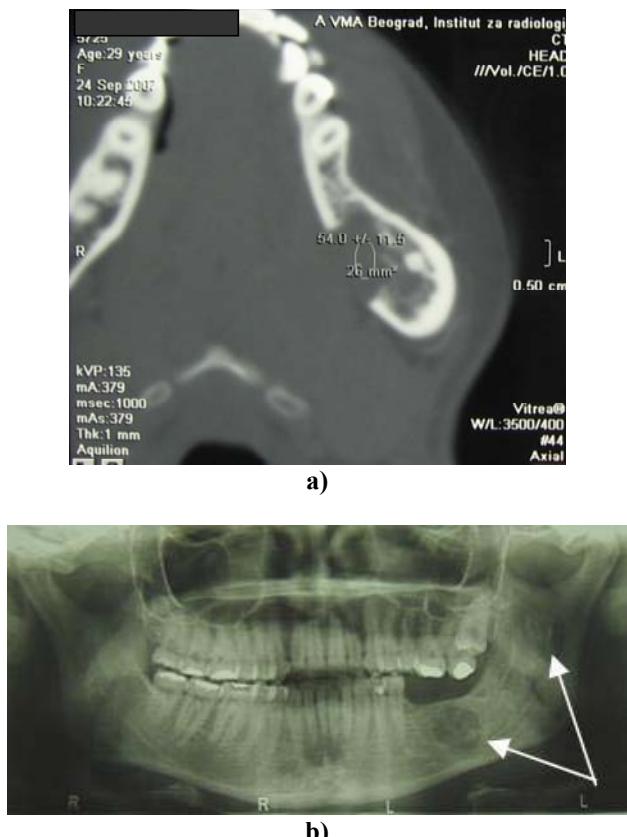
The planning for surgery is highlighted by the physical examination of the face and its contours. Facial and dental measurements should be made (cephalometrics and anthropometrics). Imaging studies and digital data can also be used in the assessment as they could significantly contribute to mandibular reconstruction and implant stabilized occlusal rehabilitation. The treatment of these abnormalities requires the use of all applicable diagnostic aids<sup>4</sup>. For those purposes these imaging techniques are widely used: panoramic orthopantomography, cephalometric radiography (anterio-posterior cephalogram, submental vertex views). Multislice computerized tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are also becoming popular in assessing maxillofacial abnormalities (Figures 1). With imaging techniques available today, 3-D models can be created to determine the need for soft or hard tissue reconstruction and/or augmentation (at demand), rehearse the procedure, or even to serve as a template for the custom creation of facial implants<sup>5</sup>.

Contraindications for elective procedure include infection, teeth problems, thinning mandible bone stock, bleeding disorders, unrealistic expectations, a history of radiation, or comorbidities.

#### Reconstruction modalities

Bone reconstruction should replace the missing segment of mandible while maintaining the proper alignment of the remaining native mandible in order to minimize problems

with mouth opening and malocclusion. The best functional and aesthetic results occur with immediate mandible reconstruction. Delayed reconstruction results in scarring and fibrosis of the remaining bone and soft tissue, making the proper placement of the reconstructed bone rather difficult or even impossible<sup>6</sup>.



**Fig. 1 – (a) Computerized tomography (CT) of mandible with the tumor, and (b) ortopantomography of the same patient**

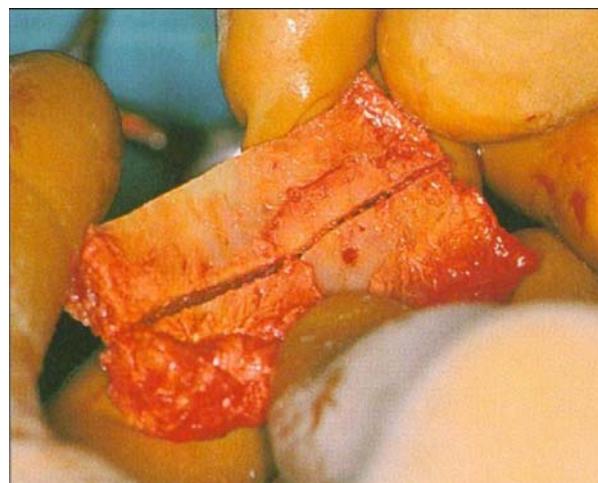
Free bone grafting for mandibular reconstruction was initially reported by Bardenheuer in 1881, but numerous techniques were developed in the 20th century. Metal reconstruction plates were developed in 1980's and used with nonvascularized bone grafts in mandibular reconstruction, but the functional results were unsatisfactory and the failure rate was as high as 30%<sup>7</sup>.

The advent of pedicled osteomyocutaneous flaps by Conley in 1971 allowed the transfer of well-vascularized tissue into the damaged area. In the 1980's, utilization of vascularized free tissue grafts increased the success rate of reconstruction with free flaps up to 90%. The choice of grafting method is patient-specific: corticocancellous bone chips packed in alloplastic trays and free grafts used more for bone enhancement as onlay grafts than for restoration of full thickness defects. Vascularized bone flaps have the disadvantage that there is no bone or part of a bone which is the same shape as the mandible, whereas an alloplastic tray can be custom made<sup>8</sup>. Good success rates are claimed for both methods.

### Avascular bone grafts

Nonvascularized autogenous bone grafts can be used for reconstruction of small to medium size mandibular defects. These can be harvested from the patients scull, rib, ilium, tibia, fibula, scapula, humerus, radius, and metatarsal bones which can provide viable and immunocompatible osteoblastic cells<sup>9, 10</sup>.

Cancellous bone grafts contain the highest percentage of viable osteoblasts as they consist of spongy bone and bone marrow (Figure 2). They become revascularized rapidly after transplantation, and could be used in cases with small defects. Corticocancellous grafts contain both osteoblastic cells as well as strength necessary for bridging mandibular discontinuity, but an alloplastic tray support is required because of the lack of rigidity.



**Fig. 2 – Corticocancellous bone graft from iliac crest**

### Vascularized pedicled bone transfer

In 1980<sup>9</sup> was developed the use of *pectoralis major* and *latissimus dorsi* muscles as pedicled myocutaneous flaps that were transferred with the segment of underlying fifth rib. The trapezius with scapula osteomyocutaneous flap was also introduced. Pedicled bone transfers are used infrequently nowadays but they may be useful in some situations<sup>11, 12</sup>.

### Microvascular osteocutaneous free flaps

Nowadays, microvascular osteocutaneous free tissue transfer is the state-of-the-art for rebuilding of composite defects that can handle the stresses of mastication. The tissue should be of sufficient length, width and height for reconstruction of a proposed defect and should be well vascularized with a pedicle of adequate length<sup>13, 14</sup>. Autologous bone grafting techniques involve the use of tissues that need to be elevated from healthy sites that leads to significant donor-site morbidity and causes one-site defect to become a two-site defect<sup>15, 16</sup>. The incidence and kinds of morbidities are donor-site dependent with complications that are "minor" (scars, hematoma, temporary sensory loss in the mental

nerve distribution, acute pain), or “major” (fractures, permanent sensory loss, chronic pain, infection)<sup>17</sup>.

Thus, it is still the most reliable method to achieve single-stage, immediate reconstruction of the mandible and therefore are still the gold standard until the new methods utilizing vascularized tissue engineered mandibular grafts are developed (Figure 3).



a)



b)



c)

**Fig. 3 – (a) Ortopantomography after reconstruction with fibular graft, and (b and c) postoperative appearance of the patient whose preoperative tomography is shown in Fig. 1**

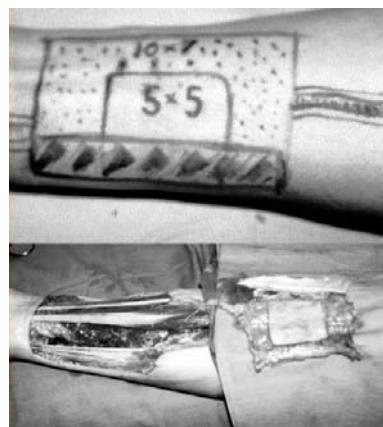
However, transferred free flaps preserve biological values of the donor area that suit the recipient area. The restoration of the sensitivity, touch, pain, hot and cold senses as well as the preservation of sebaceous and sweat glands secretion in the skin part of the transferred flaps, were registered as well<sup>18</sup>.

Although there are different indications for the use of non-vascularized bone grafts (NVBG) and vascularized bone

grafts (VBG) in mandible reconstruction, the comparison between these techniques could be made concerning bony union, and overall graft success. Evaluation of a relatively large cohort of patients that had undergone either NVBG or VBG indicated successful bony reunion in VBG patients compared to NVBG, and also higher rates of overall graft success in VBG than NVBG 3.

The most commonly used free flaps for mandibular reconstruction with microvascular anastomosis are: circumflex iliac artery osteocutaneous flap, radial forearm osteocutaneous flap, *latissimus dorsi-serratus-rib* flap, scapular osteocutaneous flap and fibula osteocutaneous flap<sup>19-24</sup>.

Vascularized osteocutaneous radial flap is commonly used in reconstruction of composite bony and soft tissue defects of the lower third of the face because of the outstanding quality of its cutaneous component<sup>20</sup> (Figure 4). We performed reconstruction of small mandibular and adjacent soft tissues defect caused by war wounding with vascularized osteocutaneous radial flaps and assessed primary success in 87.5% and total success in 100% cases<sup>20</sup> (Figure 5).

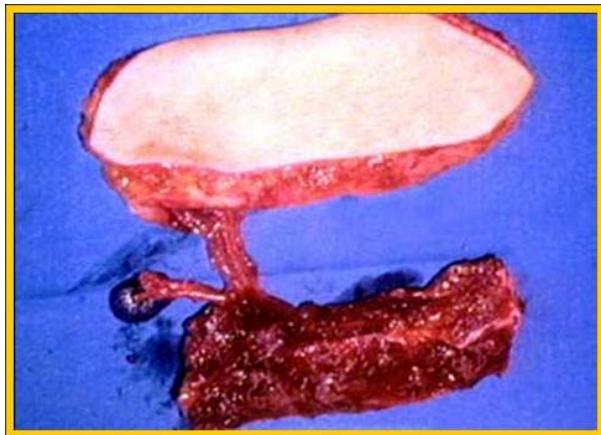


**Fig. 4 – Osteoseptocutaneous radial flap**



**Fig. 5 – (a) Preoperative, and (b) postoperative orthopantomography of mandible reconstructed with radial flap**

Microvascular osteocutaneous scapular flaps is suitable for reconstruction of mandible followed by massive loss of adjacent skin and mucous membrane due to its vascular supply, bulkiness, suitability and mobility of cutaneous component of the flap<sup>25</sup> (Figure 6).



**Fig. 6 – Osteocutaneous scapular flap**

The fibula is an ideal bone for mandibular reconstruction and most commonly used<sup>26, 27</sup>. Thus, it is preferentially used for microvascular free tissue transfer as it provides 20–30 cm of bone for harvest, has consistent shape throughout the length, and its segmental blood supply permits multiple osteotomies (Figure 7). The flap can be used to span an



**Fig. 7 – Fibular graft is perfectly shaped to fit the missing part of the resected mandible**

angle to angle defect<sup>28</sup>. It is also convenient for osteointegrated dental implantation as it is wide and high enough to provide it. Using fibular grafts for the reconstruction of posttraumatic mandible defects gave excellent results in our clinical study, concerning the functional recovery and mandibular strength<sup>29, 30</sup>. If the bone height of the mandible after reconstruction is about half that of the dentulous mandible,

the deficiency in bone height makes implant placement impractical. If it is necessary to restore mandibular height, vertical distraction osteogenesis of free vascularized fibula flaps and double-barred flap (Figure 8) are reliable techniques that optimize implant positioning for ideal prosthetic rehabilitation<sup>31, 32</sup>.



**Fig. 8 – Orthopantomography of the mandible reconstructed with the double-barred fibular flap**

### Functional reconstruction

Nowadays, functional reconstruction of the mandible following resection or traumatic injury depends on the bony reconstruction that supports dental implants. Endosseous dental implants may improve functional restoration by ensuring the stable dentition essential for normal mastication and speech.

The minimum bone height required for implants is 10 mm. The bone graft must be wide enough to provide adequate bone around the implant. Urken et al.<sup>32</sup> noted that implants can be placed at the time of reconstruction with the second stage of prosthesis insertion four to six months later. Reasons for placing implants at the time of the reconstruction include reliable vascularity, wide access, ability to assess relationships for accurate placement, elimination of additional procedures, and earlier restoration of dental rehabilitation. The success of implantation into mandibles with grafted bone is about 75%<sup>32</sup>.

### Prefabricated and prelaminated bone flaps

Tissue prefabrication starts with transposition of a vascular pedicle into a body of donor tissue to enable creation of a vascularized graft out of an avascular graft. Prelamination procedure is a transfer of different tissues into an established vascular bed. It is a surgical technique for joining various tissues and establishing all-in-one flap. These two methods obtain vascularized bone grafts of desired size and shape needed for a particular defect reconstruction<sup>33</sup>. Ectopical ingrowth of bone graft in pectoral or dorsal muscle result in formation of a complex osteomyocutaneous flap and so it is suitable for rebuilding of a composite defect. Although prefabricated and prelaminated bone flaps do offer reconstructive advantages, they also have some disadvantages. Disadvantages of this procedure are clinical difficulty in handling (operation of least 2 stages is required for bone harvesting

and placement into muscle region, as well as the latter operation for reconstruction), and a failure rate exceeding 10%.

### Osteogenetic distraction

Osteogenetic distraction is a biologic process of new bone formation between the surfaces of separated bone segments. The gap is gradually filled by incremental traction. A callus forms between the separated bone segments and as long as the traction proceeds, callus tissues are stretched inducing the new bone formation. The goal of distraction is to increase the size of the lower jaw and surrounding tissues.

Osteogenetic distraction is an alternative treatment method for mandibular bone lengthening in conditions such as mandibular hypoplasia or post-traumatic defects of the mandible where gradual bone distraction is required, and for use where a segmental loss of bone is a result of a severe trauma or a tumor resection.

The external mandibular distractor is a device that can be utilized to perform bone transport procedures such as bone grafts and free flaps. The system can be adapted to achieve a wide range of clinical results for 3-dimensional distraction, transport distraction, or single-vector distraction of the mandible<sup>34</sup>. Osteogenetic distraction has some risks such as infection, loosening of the distractor, paraesthesia, and excessive skin damage caused by the pins leading to facial scar as the inevitable result of the extraoral device<sup>35, 36</sup>. If it is necessary to restore the mandibular height, a vertical distraction osteogenesis should be performed to enable optimal implant positioning for ideal prosthetic rehabilitation<sup>37</sup>.

### Alloplastic materials

Mandibular reconstruction plates and screws are the most widely used alloplastic devices for mandibular reconstruction. The most common metals used in the fabrication of these plates are stainless steel, vitallium and titanium. Stainless steel and titanium reconstruction plates were a mandibular reconstructive option that is fast, single-staged and reliable while maintaining oral function and form. Reconstruction plates are usually shaped before the mandibular resection and placed afterwards. These plates have been used with various rates of success. Pedicled and free flaps may be combined with plate reconstruction.

One of the major obstacles is the adverse reaction of alloplastic, non-biologic materials. These inert and passive materials, do not respond to normal biochemical or mechanical biologic signals which are present *in situ*.

There are no suitable reconstructive treatments with alloplastic materials available for major load-bearing-mandible defects<sup>38</sup>. This is because bone is a living, dynamic system with specific biological and mechanical properties that are not found in artificial materials.

The development of a hybrid technology assessed by a combination of biotechnology (for the development and characterisation of bone-cell culture systems) and materials technology (for the development of three-dimensional biodegradable polymeric matrices that facilitate bone cell growth

and have similar mechanical properties to either load-bearing or non-load-bearing bone). This hybrid technology will allow the production of a laboratory-made tissue-engineered living-bone equivalent that will exhibit mechanical, chemical and biological properties similar to those of normal human bone tissue, and is therefore expected to reduce the shortcomings of all current, artificial, bone-replacement materials.

### Tissue engineered mandibular grafts

The aim of tissue engineering (TE) is to restore tissue and organ functions with minimal host rejection. This arises from the need to develop an alternative method of treating patients suffering from tissue loss or organ failure. TE has been heralded as the new wave to revolutionise the healthcare-biotechnology industry. Within the last decade the newly emerging field of TE has developed to a level of sophistication that may offer an alternative approach to supplement the existing treatment strategies in mandibular reconstruction. TE include the principles of biomimetics for the restoration, repair, replacement and assembly of functional tissue and organs. Biomimetics combines informations from the study of biological structures and their function with physics, mathematics, chemistry and engineering in the generation of novel synthetic materials and organs.

There are many approaches to bone tissue engineering, but all of them involve one or more of the following key ingredients: harvested cells, recombinant signaling molecules, and three-dimensional (3D) matrices. One popular approach involves seeding highly porous biodegradable matrices (or scaffolds), in the shape of the desired bone, with cells and signaling molecules (e.g., protein growth factors), then culturing and implanting the scaffolds into the defect to induce and direct the growth of new bone.

Creation of tissue engineered mandibular graft yields a perfectly-fitting custom device and simultaneously avoid the donor-site morbidity. It is based on the selection, expansion and modulation of osteoprogenitor cells in combination with a conductive or inductive 3-D designed and manufactured biodegradable scaffolds to support and guide regeneration together with judicious selection of osteotropic growth factors that act synergistically with and promote the bone-forming capability of cell/scaffold constructs<sup>39</sup>. The goal is for the cells to attach to the scaffold, multiply, differentiate (i.e., transform from a nonspecific or primitive state into cells exhibiting the bone-specific functions), and organize into normal, healthy bone as the scaffold degrades. The signaling molecules can be adhered to the scaffold or incorporated directly into the scaffold material.

Mesenchymal stem cells (MSC) are defined as pluripotent progenitor cells with the ability to generate cartilage, bone, muscle, tendon, ligament and fat. They are commonly harvested from the bone marrow, but can also be found in other organs including the fetal lung, fetal liver and adult adipose tissue. Apart from aspiration of bone marrow, MSC could also be provided by liposuction. Ushering the new era of TE and regenerative medicine, there is a significant interest in having an off-the-shelf supply of donor cells. These

cells would be expanded *ex vivo* and immortalized. Fetal or neonatal cells are extremely useful for this purpose since they are naturally non-immunogenic and are a rich source of stem cells; this approach, however, is an extremely controversial ethical issue.

A scaffold for mandibular reconstruction should provide interactive and functional biologic cues or signals to guide incremental matrix production by either implanted cells<sup>40</sup>. The architectural design of the scaffold/matrix should be instrumental in influencing biological activity (cell infiltration, attachment, differentiation and function) and mechanical integrity (ability to withstand or distribute mechanical forces). Creation of a bio-absorbable/bio-degradable matrix with controlled architecture can provide a well perfused scaffold onto which larger subunits can be prelaminated. An important research aim is the generation of more clinically acceptable temporary osteoconductive trellis that provide a suitable microenvironment for cells to regenerate bone tissue, to be moldable into the shape of the defect, and enable osteointegrated implant insertion<sup>41</sup>. It is also necessary to provide the long-term compatibility of those scaffolds with body tissues and their chemical similarity to the natural mineral of bone in this application must be well-established. Certain research efforts are directed towards making nanofibers, small fibers (between 10 and 1 000 nanometers) made from a variety of biodegradable natural and synthetic compounds, and to grow stem cells on nanofiber scaffolds.

Scaffold-implanted mesenchymal stem cells form bone grafts mediated by inductive signaling molecules, proteins loosely referred to as growth factors: BMP, TGF $\beta$ , IGF, PDGF, FGF, VEGF, WNT, ET1, uPA, PSA, MDA-bf-1 and others. Growth factors are produced both locally by bone cells and systemically from other sites. They are not only important for growth, development, and day-to-day maintenance of bone tissues, but are mobilized during times of bone remodeling and injury. Their signaling network is essential for fine tuning of those processes.

Bone morphogenetic proteins (BMPs) are powerful regulators of bone differentiation in embryonic development and in postnatal life and are soluble mediators of tissue morphogenesis and regeneration. A striking and discriminatory feature of BMPs is their ability to induce *de novo* bone formation in extraskeletal sites. Today, over 15 members of the BMP family have been isolated and produced in the laboratory through recombinant DNA technology. Osteoinduction in experimental models of tissue engineered mandible was purchased with the use of recombinant human morphoge-

netic proteins (rhBMP) that improve osteoblastic phenotype<sup>42</sup>. Instead of administering growth factors directly, it is also possible to use genes, incorporated into adenoviral or plasmid vectors, that encode those molecules. During the healing process (growth of cell/scaffold construct) a structural support in the form of an alloplastic tray reinforcement is required, because of the lack of rigidity of this type of graft<sup>43</sup>. It could be an effective method of regenerating large bone defects in elderly patients, and it is strongly suggested to be a promising new technique for bone regeneration in large bone defects. The implantation of either rhBMP-2 only or cells derived from bone marrow itself might be useful in regeneration of small bone defects, especially in younger patients<sup>43</sup>.

Future perspectives in creating living tissue-engineered bone-substitute materials that can replace load-bearing and non-load-bearing bone is an advanced CAD/CAM (computer-aided-design/computer-aided-manufacturing) bioreactor system capable of growing large-scale, customized bone (i.e. mandible) together with soft tissue substitutes that could be implanted back into the patient.

Perhaps the biggest challenge is how to insure angiogenesis in a timely fashion within the cell/scaffold hybrid; the adequate ingrowth of blood vessels into scaffold with incorporated stromal cells is to be provided.

The integration of tissue engineered bone graft of the desired shape in a soft tissue (i.e. *m. latissimus dorsi*) could make it possible to generate prefabricated vascularized free flaps combining a variety of tissue components that aim to meet the special requirements of a particular tridimensional defect<sup>44</sup>.

The future of this field of endeavor is formidable and, with further research, experience, and interdisciplinary collaboration, unprecedented bioengineered tissue constructs will become a reality.

## Conclusion

Although microvascular free flap grafting is the utmost in reconstruction of complex and large mandibular defects, it is important for the surgeon to be familiar with a wide range of reconstructive alternatives so that the best procedure for each patient can be chosen. Nevertheless, tissue engineered grafts are thriving and presumably ushering into use in future, aiming to amend imperfections of previous methods. Hopefully, todays state-of-the-art will soon become vintage art reconstruction methods.

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

1. Fonseca RJ. Reconstruction of the maxillofacial cancer patient. In: Quereshy FA, Powers MP, editors. Oral and maxillofacial surgery. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 361.
2. Smith JE, Blackwell K, Ducic Y. Mandibular reconstruction, Plating. Emedicine [last updated February 2007]. Available from: <http://www.emedicine.com/ent/topic743.htm>
3. Stošić S. Mandibular reconstruction. Belgrade: Rubikon; 2005. (Serbian)
4. Naitoh M, Katsumata A, Kubota Y, Ariji E. Assessment of three-dimensional X-ray images: reconstruction from conventional tomograms, compact computerized tomography images, and multislice helical computerized tomography images. J Oral Implantol 2005; 31(5): 234–41.
5. Hallermann W, Olsen S, Bardyn T, Taghizadeh F, Banic A, Iizuka T. A new method for computer-aided operation planning for extensive mandibular reconstruction. Plast Reconstr Surg 2006; 117(7): 2431–7.

6. *Disa JJ, Cordeiro PG.* Mandible reconstruction with microvascular surgery. *Semin Surg Oncol* 2000; 19(3): 226–34.
7. *Muller C, Newlands S, Pou AM.* Free flap reconstruction of head and neck defects. Grand rounds presentation, UTMB [last updated 2002 May]. Available from: <http://www.utmb.edu/otoref/Grnds/Free-Flap-2002-05/Free-Flap-2002-05.pdf>
8. *Samman N, Luk WK, Chow TW, Cheung LK, Tideman H, Clark RK.* Custom-made titanium mandibular reconstruction tray. *Aust Dent J* 1999; 44(3): 195–9.
1. *Stošić S.* Indications for vascularised and avascular bone flaps application in reconstruction of mandibular defects caused by war wounds [dissertation]. Belgrade: Military Medical Academy; 1998. (Serbian)
10. *Pogrel MA, Podlesh S, Anthony JP, Alexander J.* A comparison of vascularized and nonvascularized bone grafts for reconstruction of mandibular continuity defects. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55(11): 1200–6.
11. *Cuono CB, Ariyan S.* Immediate reconstruction of a composite mandibular defect with a regional osteomusculocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg* 1980; 65(4): 477–84.
12. *Yuen AP, Ng RW.* Surgical techniques and results of lateral thoracic cutaneous, myocutaneous, and conjoint flaps for head and neck reconstruction. *Laryngoscope* 2007; 117(2): 288–94.
13. *Genden E, Haughey BH.* Mandibular reconstruction by vascularized free tissue transfer. *Am J Otolaryngol* 1996; 17(4): 219–27.
14. *Schuepbach J, Dassonville O, Poissonnet G, Demard F.* Early postoperative bone scintigraphy in the evaluation of microvascular bone grafts in head and neck reconstruction. *Head Face Med* 2007; 3: 20.
15. *Warnke PH, Springer IN, Wilfong J, Acil Y, Eufinger H, Wehmöller M, et al.* Growth and transplantation of a custom vascularised bone graft in a man. *Lancet* 2004; 364(9436): 766–70.
16. *Forrest C, Boyd B, Manktelow R, Zuker R, Bowen V.* The free vascularised iliac crest tissue transfer: donor site complications associated with eighty-two cases. *Br J Plast Surg* 1992; 45(2): 89–93.
17. *Novaković M, Panajotović L, Kožarski J, Piščević B, Stepić N.* Complications in the use of vascularized fibular grafts: classification and treatment. *Acta Chir Jugosl* 2001; 48(2): 19–23. (Serbian)
18. *Kožarski JV.* Some biological characteristics of transferred free flaps. *Microsurgery* 2007; 27(5): 360–8.
19. *Koshima I, Hosoda M, Ohta S, Moriguchi T, Soeda S, Nakayama Y, et al.* Free vascularized iliac osteomusculocutaneous flaps based on the lateral circumflex femoral system for repair of large mandibular defects. *Ann Plast Surg* 1994; 33(6): 581–8.
20. *Tsue TT, Shnayder Y, Girod D, Milićsak O.* Free tissue transfer, Osteocutaneous radial forearm flap. *Emedicine* [last updated 2008 January]. Available from: <http://www.emedicine.com/ent/topic720.htm>
21. *Stošić S, Kožarski J, Stošić-Opinčić T, Jović N, Kozomara R.* Microvascular osteoseptocutaneous radial flap in reconstruction of mandible following war injury. *Vojnosanit Pregl* 2005; 62(6): 429–34. (Serbian)
22. *Penfold CN, Davies HT, Cole RP, Evans BT, Hobby JA.* Combined latissimus dorsi-serratus anterior/rib composite free flap in mandibular reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992; 21(2): 92–6.
23. *Smith RB, Henstrom DK, Karnell LH, Chang KC, Goldstein DP, Funk GF.* Scapula osteocutaneous free flap reconstruction of the head and neck: impact of flap choice on surgical and medical complications. *Head Neck* 2007; 29(5): 446–52.
24. *Gbara A, Darvich K, Li L, Schmelzle R, Blake F.* Long-term results of jaw reconstruction with microsurgical fibula grafts and dental implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(5): 1005–9.
25. *Stošić S, Jović N, Stošić-Opinčić T, Kozomara R, Panajotović Lj.* Vascularised osteocutaneous scapular flap in the reconstruction of mandibular defects after war wounding. *Acta Chir Jugosl* 2005; 52(1): 47–51. (Serbian)
26. *Li L, Blake F, Heiland M, Schmelzle R, Pohlenz P.* Long-term evaluation after mandibular reconstruction with fibular grafts versus microsurgical fibular flaps. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(2): 281–6.
27. *Milićsak ON, Werle A, Mohyuddin N, Toby EB, Kriet JD, Wallace DL, et al.* Comparison of radial forearm with fibula and scapula osteocutaneous free flaps for oromandibular reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131(7): 571–5.
1. *Novaković M, Panajotović Lj, Kožarski J, Košutić M, Stepić N.* Vascularized fibular grafts in the reconstruction of bone defects caused by war injuries. *Vojnosanit Pregl* 2000; 57(2): 157–62. (Serbian)
29. *Stošić S, Novaković M, Jović N, Mirković Z, Bageski T, Lončarević S, et al.* Vascularized fibular graft in the reconstruction of post-traumatic mandibular defects. *Vojnosanit Pregl* 1997; 54(4 Suppl): 27–31.
30. *Said M, Heffelfinger R, Sercarz JA, Abemayor E, Head C, Blackwell KE.* Bilobed fibula flap for reconstruction of through-and-through oromandibular defects. *Head Neck* 2007; 29(9): 829–34.
31. *Mounsey RA, Boyd JB.* Mandibular reconstruction with osseointegrated implants into the free vascularized radius. *Plast Reconstr Surg* 1994; 94(3): 457–64.
32. *Urken ML, Buchbinder D, Weinberg H, Vickery C, Sheiner A, Biller HF.* Primary placement of osseointegrated implants in microvascular mandibular reconstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 101(1): 56–73.
33. *Pribaz JJ, Fine N, Orgill DP.* Flap prefabrication in the head and neck: a 10-year experience. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103(3): 808–20.
34. *Jović N.* Distraction osteogenesis in the treatment of facial and mandibular deformities. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63(3): 297–304. (Serbian)
35. *Mauil DJ.* Review of devices for distraction osteogenesis of the craniofacial complex. *Semin Orthod* 1999; 5(1): 64–73.
36. *Eski M, Turegun M, Deveci M, Gökce HS, Sengezer M.* Vertical distraction osteogenesis of fibular bone flap in reconstructed mandible. *Ann Plast Surg* 2006; 57(6): 631–6.
37. *Ortakoglu K, Karacay S, Sencimen M, Akin E, Özçigit AH, Bengi O.* Distraction osteogenesis in a severe mandibular deficiency. *Head Face Med* 2007; 3: 7.
38. *Martola M, Lindqvist C, Hänninen H, Al-Sukhun J.* Fracture of titanium plates used for mandibular reconstruction following ablative tumor surgery. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2007; 80(2): 345–52.
39. *Gronthos S.* Reconstruction of human mandible by tissue engineering. *Lancet* 2004; 364(9436): 735–6.
40. *Ren T, Ren J, Jia X, Pan K.* The bone formation in vitro and mandibular defect repair using PLGA porous scaffolds. *J Biomed Mater Res A* 2005; 74(4): 562–9.
41. *Kian Kwan Oo K, Chen Ong W, Hui Chi Ang A, Hutmacher DW, Kim Siang Tan L.* Tissue engineered prefabricated vascularized flaps. *Head Neck* 2007; 29(5): 458–64.
42. *Seto I, Marukawa E, Asahina I.* Mandibular reconstruction using a combination graft of rhBMP-2 with bone marrow cells expanded in vitro. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(3): 902–8.
43. *Warnke PH, Wilfong J, Springer I, Acil Y, Bolte H, Kosmahl M, et al.* Man as living bioreactor: fate of an exogenously prepared customized tissue-engineered mandible. *Biomaterials* 2006; 27(17): 3163–7.
44. *Abukawa H, Shin M, Williams WB, Vacanti JP, Kaban LB, Troulis MJ.* Reconstruction of mandibular defects with autologous tissue-engineered bone. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(5): 601–6.

The paper was received on February 21, 2008.



## An autopsy case of asthmatic death – usefulness of biochemical examination

Uloga biohemijskih analiza u *postmortem* dijagnozi astmatskog napada kao uzroka smrti

Hiroshi Kinoshita\*, Akira Kubota\*, Shogo Kasuda\*, Minori Nishiguchi\*,  
Harumi Ouchi\*, Takako Minami\*, Kiyoshi Matsui\*, Takehiko Yamamura\*,  
Hiroyuki Motomura†, Nao Ohtsu\*, Shie Yoshida\*, Nobuyuki Adachi\*,  
Shigeru Aoki\*, Motoo Komeda\*, Shigeru Hishida\*

Hyogo College of Medicine, \*Department of Legal Medicine, Hyogo, Japan; Hyogo  
Prefectural Police Headquarters, †Forensic Science Laboratory, Hyogo, Japan

### Abstract

**Background.** Asthma is the one of the major causes of sudden death in Japan. Postmortem diagnosis of asthma has been based on morphological findings in lungs, but it histological evidence, was also reported that the biochemical markers such as total and specific immunoglobulin E (IgE) are useful. **Case report.** We present here a case of fatal asthmatic death. A Japanese male in his thirties, complaining of dyspnea, collapsed suddenly. He was taken by ambulance to hospital, but cardio-pulmonary resuscitation was ineffective. From autopsy findings, we concluded that the cause of death was asphyxia due to asthma attack. Biochemical findings indicated that the deceased had a severe asthmatic condition. **Conclusion.** In the presented case, the biochemical examination of the serum obtained at autopsy gave helpful information for the diagnosis that asthmatic attack was a cause of death.

**Key words:**  
asthma; death, sudden; autopsy; blood chemical analysis; immunoglobulin E; interleukin-18

### Apstrakt

**Uvod.** Astma je jedan od čestih uzroka iznenadne smrti u Japanu. *Postmortem* dijagnoza astme bazirala se na morfološkim nalazima pluća, histološkim činjenicama, ali saopšteno je, takođe, da su biohemski markeri, kao što su ukupni i specifični imunoglobulin E (IgE) od koristi. **Prikaz bolesnika.** Prikazali smo slučaj smrti od astme. Japanac, tridesetih godina, sa dispnejom, kolabirao je iznenada. Ambulantnim kolima prebačen je u bolnicu, ali je kardiopulmonalno oživljavanje bilo bez efekta. Na osnovu nalaza autopsije zaključili smo da je uzrok smrti asfiksija usled napada astme. Rezultati biohemiskih analiza ukazali su na teški oblik astmatskog napada. **Zaključak.** Kod prikazanog bolesnika, biohemsko ispitivanje serum-a na autopsiji pružilo je korisne podatke za dijagnozu astmatičnog napada koji je izazvao smrt.

**Ključne reči:**  
asthma; smrt, iznenadna; autopsija; krv, hemijske analize; IgE; interleukin-18

### Introduction

Asthma is the one of the major causes of sudden death. In Japan, approximately 4 000 patients have died annually in the past few years<sup>1</sup>. Postmortem diagnosis of asthma has been based on morphological findings such as overdistention of lung, mucous plugs and histological evidence (loss of the epithelium, hypertrophy of the bronchial smooth muscle, basement membrane thickening and infiltration of eosinophils). It was also reported that the biochemical markers such as total and specific IgE, are useful in the diagnosis of a fatal asthma attack<sup>2</sup>. Here we report an autopsy case of fatal asthma with biochemical examinations.

### Case report

The deceased was a Japanese male in his thirties who had suffered from asthma since childhood. For a few years before his death, he had a history of hospital admissions for the treatment of severe asthma attack. On the day of his death, despite not feeling well, he worked until evening. After work, he made his way toward hospital, but complained of dyspnea and collapsed suddenly. He was taken by ambulance to the hospital and was in cardiopulmonary arrest on arrival. Despite the cardiopulmonary resuscitation, his death was confirmed. An autopsy was performed approximately 18 hrs after his death.

*Autopsy findings:* the deceased was a Japanese male, 171 cm in height and 61 kg in weight. No external evidence of violence was found. The internal examination revealed that the left and right lung weighed 360 g and 445 g, respectively, and were overdistended (Figure 1a). The bronchi were filled with mucous plugs. Histologically, the lungs were emphysematous and showed occlusion of the airway lumen with secretions, loss of the epithelium, hypertrophy of the bronchial smooth muscle with infiltration of eosinophils (Figure 1b). The heart weighed 325 g, and showed no histologically remarkable findings. The brain weighed 1 525 g and was slightly edematous. There were no notable changes, other than congestion in the other organs.

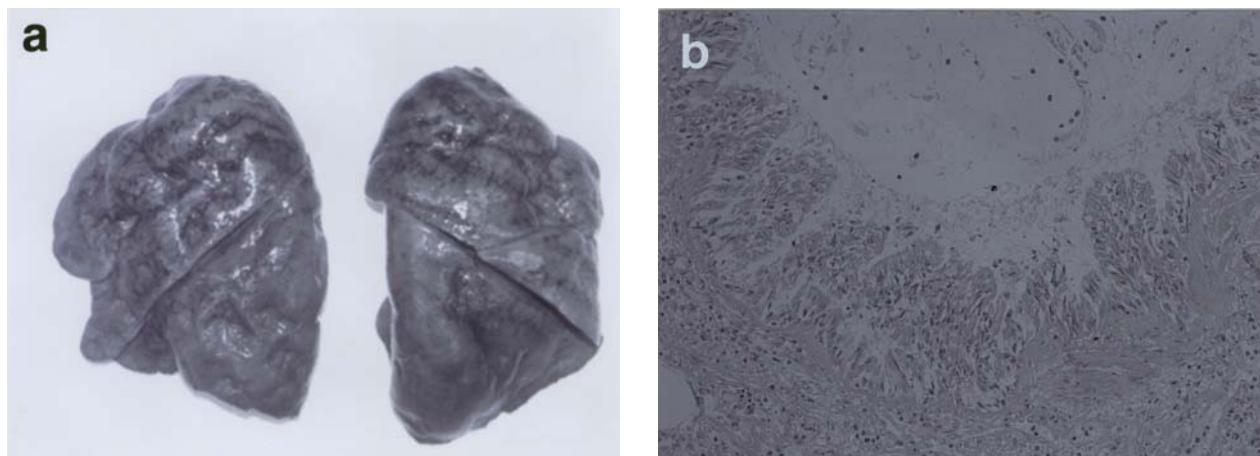


Fig. 1 – Gross appearance of the lung (a), mucous plug and infiltration of eosinophils (b) HE  $\times 20$

Uppsala, Sweden). Serum mast cell tryptase level was determined using FEIA (UniCAP TRYPTASE; Phadia, Uppsala, Sweden). Serum IL-18 concentration was measured by a sandwich ELISA (MBL, Nagoya, Japan). The levels of mast cell tryptase, total IgE, and IL-18 in sera are shown in Table 1. Specific IgE was found positive for some kinds of allergens, as shown in Table 2.

*Toxicological analysis:* screening of the urine sample, using a Triage<sup>TM</sup>Drugs of Abuse panel (Biosite Diagnostic Inc. San Diego) was negative. No ethanol was detected in the blood or urine using head-space gas-chromatography.

Table 1

Mast cell tryptase, total immunoglobulin E (IgE) and interleukin-18 (IL-18) levels in sera

| Parameters                   | Patient's value | Normal value |
|------------------------------|-----------------|--------------|
| Tryptase ( $\mu\text{g/l}$ ) | 6.2             | < 10         |
| Total IgE (IU/ml)            | 770             | < 173        |
| IL-18 ( $\text{pg/ml}$ )     | 1 220           | 259*         |

\*The mean value+3SD of the serum IL-18 concentration in healthy subjects

Table 2

Allergen-specific immunoglobulin E (IgE) levels

| Allergen   | IgE (UA/ml) |
|--|-------------|
| House dust                                       | 92.4        |
| Acarus ( <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> ) | 71.7        |
| Candida  | 39.3        |
| Japanese cedar                                   | 10.3        |
| Dactylis glomerata                               | 2.87        |
| Moth   | 1.57        |
| Cat dander                                       | 0.72        |

Levels less than 0.34 UA/ml are considered negative

*Biochemical examination:* the femoral blood was collected for subsequent biochemical examination. Quantification of total immunoglobulin E (IgE), specific IgE, mast cell tryptase and serum interleukin-18 (IL-18) were performed. Total IgE and the specific IgE were assayed by commercial fluoroenzyme immunoassay (FEIA) (UniCAP, Phadia,

### Discussion

It is well known that asthma is one of the major causes of sudden death<sup>1</sup>. In the present case, we concluded that the cause of death was asthmatic attack, from the macroscopic and histopathological findings such as over distention of

lungs and mucous plugs, loss of the epithelium and infiltration of eosinophils.

There is a strong association between asthma and levels of serum IgE<sup>2,3</sup>. Together with the above findings, further biochemical examination revealed that high levels of total IgE and seven kinds of specific IgE are considered positive for allergens. According to a previous report, high levels of total IgE and a large number of positive allergens indicate the severity of asthma<sup>2</sup>. Thus, our findings indicated that the deceased had a severe asthmatic condition.

Tryptase, a protease in mast cells, is considered an indicator of anaphylaxis. It is useful for the postmortem diagnosis, as it is stable in serum over a period of days<sup>4-6</sup>. Although asthma may be related to an allergic reaction, tryptase may not be useful in the diagnosis of a fatal asthmatic attack<sup>2</sup>. Anaphylaxis is a systemic disorder of the vasculature, but asthma is a local disorder of the bronchi<sup>7</sup>. This may influence the difference of the serum tryptase level. In the present case, the serum tryptase level was within normal range, which also suggests that the cause of death was asthma.

Histamine is a mediator of allergic responses<sup>8</sup>. As histamine is not stable and its metabolism is very rapid, it is not suitable as a marker of allergic reactions<sup>4</sup>. Most histamine is stored in mast cells and released quickly into the bronchial tissue, and increase of IL-18 production in asthma may be partly stimulated by the histamine release<sup>9</sup>. Interleukin-18, a proinflammatory cytokine, that induces interferon gamma, plays an important role in Th1 cell response<sup>10</sup>. It has been reported that IL-18 may act as a co-inducer of Th1 and Th2 (activated + helper) cytokines<sup>11</sup>. Asthma is a Th2-dominant disease and serum IL-18 levels reflect the activities of asthma exacerbation<sup>9</sup>. In the present case, because the IL-18 level was above the normal range, it is speculated that his condition was poor. However, since there was no data for the stability and influence of IL-18 concentration in the postmortem sample, further studies might be required.

### Conclusion

In the present case, the biochemical examination of the serum obtained at autopsy gave helpful information for the diagnosis that asthmatic attack was a cause of death.

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

1. Nakazawa T, Dobashi K. Current asthma deaths among adults in Japan. Allergol Int 2004; 53(3): 205-209.
2. Salkie ML, Mitchell I, Revers CW, Karkhanis A, Butt J, Tough S, et al. Postmortem serum levels of tryptase and total and specific IgE in fatal asthma. Allergy Asthma Proc 1998; 19(3): 131-3.
3. Pollart SM, Chapman MD, Fiocco GP, Rose G, Platts-Mills TA. Epidemiology of acute asthma: IgE antibodies to common inhalant allergens as a risk factor for emergency room visits. J Allergy Clin Immunol 1989; 83(5): 875-82.
4. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. N Engl J Med 1987; 316(26): 1622-6.
5. Nishio H, Matsui K, Miyazaki T, Tamura A, Iwata M, Suzuki K. A fatal case of amniotic fluid embolism with elevation of serum mast cell tryptase. Forensic Sci Int 2002; 126(1): 53-6.
6. Nishio H, Takai S, Miyazaki M, Horinuchi H, Osawa M, Uemura K, et al. Usefulness of serum mast cell-specific chymase levels for postmortem diagnosis of anaphylaxis. Int J Legal Med 2005; 119(6): 331-4.
7. Perskvist N, Edston E. Differential accumulation of pulmonary and cardiac mast cell-subsets and eosinophils between fatal anaphylaxis and asthma death: a postmortem comparative study. Forensic Sci Int 2007; 169(1): 43-9.
8. Babe KS Jr, Serafin WE. Histamine, bradykinin and their antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 581-600.
9. Tanaka H, Miyazaki N, Oashi K, Teramoto S, Shiratori M, Hashimoto M, et al. IL-18 might reflect disease activity in mild and moderate asthma exacerbation. J Allergy Clin Immunol 2001; 107(2): 331-6.
10. Okamura H, Tsutsui H, Komatsu T, Yutsudo M, Hakura A, Tanimoto T, et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. Nature 1995; 378(6552): 88-91.
11. Kobka H, Nishibori M, Iwagaki H, Nakaya N, Yoshino T, Kobashi K, et al. Histamine is a potent inducer of IL-18 and IFN-gamma in human peripheral blood mononuclear cells. J Immunol 2000; 164(12): 6640-6.

The paper was received on January 15, 2008.



## Ectopic mammary tissue in vulva

## Ektopično mamarno tkivo u vulvi

Momčilo Đorđević\*, Božidar Jovanović\*, Slobodanka Mitrović<sup>†</sup>,  
Gordana Đorđević<sup>‡</sup>,

Clinical Centre, \*Obstetrics and Gynecology Clinic, <sup>†</sup>Institute of Pathology, Kragujevac;

<sup>‡</sup>School of Medicine, Kragujevac, Serbia

### Abstract

**Background.** Ectopic mammary gland tissue is a residual tissue that persists during the embryologic development along ectodermal primitive milk streaks. Incomplete involution anywhere along the primitive milk streak can result in accessory or ectopic mammary tissue. **Case report.** A woman, 27-year old, admitted to Obstetrics and Gynecology Clinic Kragujevac for surgery, of goose-egg size, vulva tumor, of elastic consistency. Menarche started in 12 years of age, with the regular menstrual cycle, without previous gynecological diseases. The woman had one pregnancy terminated by cesarean section because of the multiple (twin) pregnancy. Excision of the tumor was completely done in the total endotracheal anesthesia. Pathohistologic (PH) findings was: *Dysplasia fibrosa cystica simplex mammae*, with focuses of sclerosing adenosis. Expression of estrogen (ER) and progesterone receptors (PR) were positive. **Conclusion.** Ectopic mammary tissue in vulva in adult period is very rarely seen, and can be changed pathologically as well as normally positioned breast tissue into benign cystic changes, benign tumors, adenomas and fibroadenomas and tumors. Cells with low ER/PR receptor level grow independently of estrogene stimulation and they could be resistant to hormonal therapy effects.

**Key words:**  
breast; vulvar neoplasms; choristoma; histology;  
gynecologic surgical procedures.

### Apstrakt

**Uvod.** Ektopično žlezdano tkivo dojke je rezidualno tkivo koje perzistira u toku embrionalnog razvoja duž ektodermalnih primitivnih mlečnih linija. Inkompletna involucija bilo gde duž primitivne mlečne linije može rezultovati akcesornim ili ektopičnim tkivom dojke. **Prikaz bolesnika.** Žena, stara 27 godina, primljena je na Ginekološko-akušersku kliniku, Kragujevac radi operativnog zahvata zbog tumora u vulvi, veličine guščeg jajeta, elastične konzistencije. Menarha se pojavila sa navršenih 12 godina, sa regularnim menstrualnim ciklusom, bez ranijih ginekoloških oboljenja. Imala je jednu trudnoću završenu carskim rezom zbog blizanačke trudnoće. Ekscizija tumora u potpunosti je urađena u opštoj endotrahejnoj anesteziji. Patohistološki nalaz bio je: *Dysplasia fibrosa cystica simplex mammae*, sa fokusima skleroziраjuće adenoze. Ekspresija estrogenskog (ER) i progesteronskog (PR) receptora bila je pozitivna. **Zaključak.** Ektopično tkivo dojke u vulvi u adultnom periodu izuzetno retko se sreće i može se patološki izmeniti, kao i normalno pozicionirano tkivo dojke, u benigne cistične promene, benigne tumore, adenome i fibroadenome i karcinome. Ćelije sa niskim ER/PR nivoom receptora rastu nezavisno od estrogenске stimulacije i one mogu biti rezistentne na efekte hormonske terapije.

**Ključne reči:**  
dojka; vulva, neoplazme; horistoma; histologija;  
hirurgija, ginekološka, procedure.

### Introduction

Mammary gland is the biggest skin gland. It is a modified sweat gland, which is developed in the functional organ in women, while in men it remains undeveloped.

It has been thought for centuries, that polymastia is a synonym for greater fertility and femininity. In the nineteenth century medical literature noted greater fertility including more multiple (twin) pregnancies with those women<sup>1</sup>.

Ectopic mammary gland tissue is a residual tissue that persists during embryologic development, found in 1–2% of women in general population, with the greatest rate described as 6%<sup>2</sup>.

This is more often the case with women than with men. During the fifth week of the embryologic development along ectodermal primitive milk streaks the given forms are created on ventral side from axilla to inguinal region. Along the line, from both sides, equally remoted from the middle line, two ridges are developed on thorax, at the places of future

breasts, at the same time with the regression of the given lines. Further differentiation into complete breast parenchyma happens along gestation. Incomplete involution anywhere along primitive milk streak could result in accessory or ectopic mammary tissue. Most often ectopic place of the gland tissue is axilla, probably as the center of big lymph nodes, and then vulva. Ectopic tissue can be found outside milk streaks, at the back, thighs, face, hips, upper part of the arms, shoulders and feet<sup>3-5</sup>.

The tissue can be stretched from little focus, parenchyma to complete structure that includes the areola and breast nipple. In children, accessory tissue usually cannot be identified because the tissue mass is small. During menarche the tissue can be enlarged and become symptomatic and requires the doctor's attention. Symptoms generally depend on normal hormon stimulation. They are most often described as palpable mass along milk streak with pre-puberty and puberty girls<sup>6</sup>.

Fibrocystic mammary disease or aberration in normal development and involution (ANDI), chronic cystic mastitis, cystic hyperplasia, cystic mastopathy, fibroadenosis, fibro-cystic changes, hyperplastic cystic disease, breast dysplasia, mammary dystrophy, are the synonyms for this disease. The disease could appear in normal and in aberrant positioned breast tissue<sup>7</sup>.

### Case report

A woman, 27-year old, admitted to Obstetrics and Gynecology Clinic Kragujevac, Clinical Centre in Kragujevac, in December 2007, for surgery, because of goose-egg size, vulva tumor, at the position of the left lip, of elastic consistency.

nancy, terminated a year ago by cesarean section because of multiple (twin) pregnancy. The pregnancy had usual course, without complications. She gave birth to two mature children, the first, a female of the weight 2500 g, Apgar score 8, and the second, a male of the weight 2800 g, Apgar score 8.

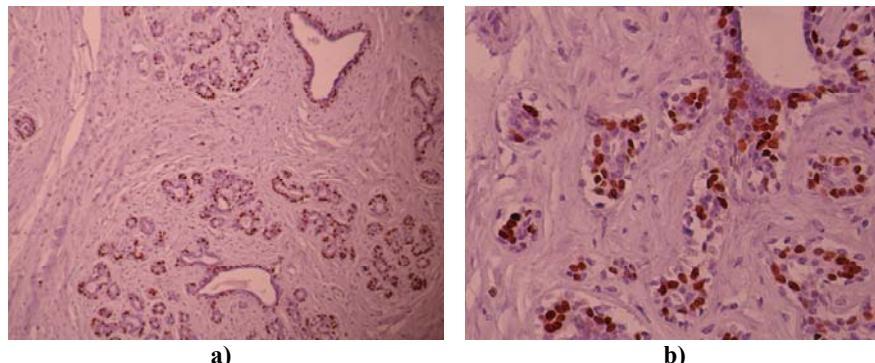
In the family anamnesis, there were neither similar changes nor other significant diseases.

The basic laboratory analyses of urine and blood were carried out, and their values were in normal limits. The urinary tract ultrasonography findings were regular. Excision of the tumor was completely done in the total endotracheal anesthesia. The incision healed *per primam*.

Macroscopic findings of a tumor: grayish, kidney knot, dimensions 58 × 30 × 17 mm, at the intersection whitish, chop-shape.

Pathohistological findings: at the serial intersections of the analyzed samples the following was present: ectopic mammary tissue (embryonic development of milk streak) with multiplied stromal bind and gland parenchyma. Ductuses were randomly dilated, and their epithelium only focal showed a mild level of hyperplasia. The acini were also of regular histomorphology, rarely multiplied, compacted and "captured" into a hypocellular bind. The cells showed weak expression of estrogen receptors (ER) and a high progesteron receptors (PR). The final diagnosis was: *Dysplasia fibrosa cystica simplex mammae* with the focuses of sclerosing adenosis (Figure 1).

For detection of ER and PR receptors, monoclonal human antibodies were applied (DAKO Denmark) and a highly sensitive, specific streptavidin-biotin immunohistochemical method (LSAB+/HRP, DAKO, DENMARK), in which streptavidin was marked by peroxidase while 3,3 diamine-



**Fig 1.–*Dysplasia fibrosa cystica simplex mammae* with the focuses of sclerosing adenosis**

a) HE, × 10; b) streptavidin-biotin immunohistochemical method, × 60

The mass, first noted about three years ago, used to grow, especially during the pregnancy and lactation. The only local finding was itching.

Pubic distribution of hairiness and secondary sexual characteristics were normal. In gynecological anamnesis, menarche occurred in 12 years of age with the regular menstrual cycle which lasted 29 days, and the menstrual duration was 5 days. The patient denied previous gynecological diseases. Pregnancy anamnesis showed one preg-

benzidine was used as a chromogene. During the coloring, known negative and positive tissue samples were tested, at the same time and one tissue intersection from the examined paraffin mould, was tested by a reagent which replaced primary antiestrogenic and antiprogestrone antibodies. Before the very procedure, suitable proceedings for unmasking of antigens were applied, which were recommended for routinely prepared tissue samples, fixated in formalin and firmly moulded into paraffin.

## Discussion

Ectopic mammary tissue in adult period is usually presented in single cases. The appearance of the ectopic gland mammary tissue in vulva in England from 1900 to 1970 was found in 17 cases. By the insight into the data base in the USA, on the appearance of the aberrant mammary tissue, 16 cases were noted in the period of 32 years, from 1971–2003.<sup>6,8</sup>

While polythelia is originally congenital disease, expression of the ectopic mammary tissue depends on the sexual hormones in the specific life periods, such as puberty, pregnancy and puerperium and breastfeeding.

The existence of the additional nipple–polythelia, or breast–polymastia is not unknown fact. This could be found along mammar line, but also it could be found at other ectopic places. No matter what their location is, ectopic mammary tissue could be pathologically changed, as well as normally positioned mammary tissue into benign cystic changes, benign tumors adenomas, fibroadenomas, carcinomas, and these could present a challenge for the surgeons and for the pathologists to make correct diagnosis<sup>9,10</sup>.

Luckily, ectopic mammary tissue is most often a cosmetic problem. In that sense, usually tissue excision is done, and in the case of malignant alteration along with radical surgery, additional therapy is needed. Symptoms could vary as mild or local unpleasantness, sometimes joined with milk secretion.

Polythelia is often connected with abnormalities of the urinary tract. Each extra nipple in child should invoke suspect to possible kidney or urinary tract anomalies. Connection with multiple kidneys is described, mistakes in a the

kidney form, as well as with renal carcinomas, then vertebral anomalies, pylorus stenoses, testicular carcinoma. Polymastia and polythelia are found sporadically, they are described as familiar over the different generations<sup>3</sup>.

The most often benign changes in breast tissue are fibrocystic diseases and they could be found up to 60%. Cysts (microscopic and macroscopic) are only components of fibrocystic diseases. Other histological components are stromal fibrosis, typical and atypical metaplasia. The estrogen influence on tissue proliferation and obstruction of ductus in breast is blamed for the appearance of cystic formation. Epithel secretion from these obstructions results in appearance of cystic formations. They are usually microcystic, thought macrocystic changes could be found, and they are up to 20%. The changes are usually found in reproductive period, 35–50 years of age, and rarely with those below 30 years and postmenopausal women, regardless of the possible substitutional therapy. Benign breast diseases present important factor for breast carcinoma appearance, less as nonproliferative and more as proliferative product, with or without atypia<sup>11–13</sup>.

Cells with low ER/PR receptor level grow independently of estrogen stimulation and could be resistant to the effects of hormone therapy<sup>14</sup>.

## Conclusion

Ectopic mammary gland tissue in vulva in adult period is very rarely found and can be pathologically changed as well as normally positioned breast tissue into benign cystic changes, benign tumors, adenomas and fibroadenomas and carcinomas.

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

1. Lalaial C, Capela E, Cadilla JS, Cabrita B. Ectopic Breast Fibroadenoma. The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics 2007; 6(2). Available from: [http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFile=journal\\_s/igo/igo/vol6n2/fibro.xml](http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFile=journal_s/igo/igo/vol6n2/fibro.xml).
2. Grossl NA. Supernumerary breast tissue: historical perspectives and clinical features. South Med J 2000; 93(1): 29–32.
3. Silverberg MA, Rahman MZ. Axillary breast tissue mistaken for suppurative hidradenitis: an avoidable error. J Emerg Med 2003; 25(1): 51–5.
4. Conde DM, Kashimoto E, Torresan RZ, Alvarenga M. Pseudomamma on the foot: an unusual presentation of supernumerary breast tissue. Dermatol Online J 2006; 12(4): 7.
5. Sultan C. Pediatric and adolescent gynecology. Evidence-based clinical practice. Preface. Endocr Dev 2004; 7: IX–X.
6. Laor T, Collins MH, Emery KH, Donnelly LF, Bore KE, Ballard ET. MRI appearance of accessory breast tissue: a diagnostic consideration for an axillary mass in a peripubertal or pubertal girl. AJR Am J Roentgenol 2004; 183(6): 1779–81.
7. Guinebretière JM, Menet E, Tardivon A, Cherel P, Vanel D. Normal and pathological breast, the histological basis. Eur J Radiol 2005; 54(1): 6–14.
8. Garcia JJ, Verkauf BS, Hochberg CJ, Ingram JM. Aberrant breast tissue of the vulva. A case report and review of the literature. Obstet Gynecol 1978; 52(2): 225–8.
9. Kinkor Z, Michal M. Anogenital mammary type sclerosing adenosis – two case reports and the review of literature. Ceska Gynekol 2004; 69(4): 292–7. (Czech)
10. Tjalma WA, Senten LL. The management of ectopic breast cancer – case report. Eur J Gynaecol Oncol 2006; 27(4): 414–6.
11. Kornguth, Bentley J, Rex C. Mammographic-pathologic correlation: Part 1. Bening breast lesions. Women's Imaging 2001; 3(1): 29–37.
12. Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. Oncologist 2006; 11(5): 435–49.
13. Diallo R, Schaefer KL, Banksalvi A, Decker T, Ruhnke M, Wülfing P, et al. Secretory carcinoma of the breast: a distinct variant of invasive ductal carcinoma assessed by comparative genomic hybridization and immunohistochemistry. Hum Pathol 2003; 34(12): 1299–305.
14. De Maeyer L, Van Limbergen E, De Nys K, Moerman P, Pochet N, Hendrickx W, et al. Does estrogen receptor negative/progesterone receptor positive breast carcinoma exist? J Clin Oncol 2008; 26(2): 335–6.

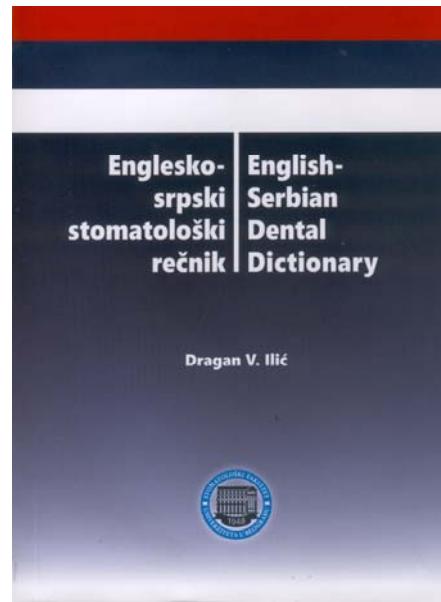
The paper was received on February 05, 2008.



## Englesko-srpski stomatološki rečnik

**Autor:** dr sc. med. Dragan V. Ilić

**Izdavač:** Stomatološki fakultet, Beograd; 2007.



Ova knjiga plod je višegodišnjeg rada koji se sastojao iz pregleda obimne stručne i naučne literature iz oblasti stomatologije kao i britanskih i američkih terminoloških englesko-engleskih rečnika.

Savremeni, brzi razvoj stomatološke nauke i struke svakodnevno donosi i nove pojmove, nazive, izraze i skraćenice koje vode poreklo iz raznih svetskih jezika. Oni se često odomaćuju u vodećim svetskim jezicima, pa i u našem jeziku, o čemu se vodilo računa i u ovom rečniku. Pri izradi ove knjige nastojalo se da u srpskom prevodu termina sa engleskog jezika nađu svoje mesto i prihvaćeni, tj. odomaćeni izrazi tipa žargona. Diskutabilan posao oko odomaćivanja stranih izraza, čime se bave i naši i strani lingvisti, ostaje delimično otvoren i u ovoj knjizi.

U toku izrade i recenzije rečnika puno puta nailazilo se na različita tumačenja jednog izraza u britanskoj i američkoj literaturi, kao i među recenzentima, što se i moglo očekivati jer na našim prostorima u vreme sastavljanja ove knjige nije postojala slična literatura.

Polaznu osnovu rečnika čini oko 5 700 glavnih određenica iz kojih je izvedeno oko 17 000 terminoloških jedinica.

U tekstu rečnika izloženom dvobojno dat je prilog od 24 fotografije/ilustracije. U odeljku „Dodaci“ izneti su zanimljivi izrazi, idiomi i fraze kako u srpskom tako i u engleskom jeziku koji sadrže stomatološke pojmove, a nemaju stručno stomatološko značenje. Ovo poglavље sadrži 31 ilustraciju/fotografiju u boji sa objašnjenjima. Značajan izvor informacija čine 73 bibliografske jedinice.

U rečniku je primetna prevlast izraza iz američke literature nad britanskom što je i razumljivo imajući u vidu dosljutnog nivo stomatološke nauke i prakse u SAD.

Promene u latinskoj terminologiji anatomske pojmova korigovane su prema nomenklaturi iz 1998. god. (*Committee on Anatomical Terminology. Terminologia Anatomica*. Stuttgart: Thieme; 1998).

U pregledu rukopisa ovog rečnika učestvovalo je dvanaest recenzenata, nastavnika Stomatološkog fakulteta u Beogradu, vrsnih poznavalaca pojedinih oblasti stomatologije, kao i veći broj konsultanata iz srodnih biomedicinskih oblasti.

Na osnovu prihvaćenog predloga recenzenata nadam se da će ovaj rečnik biti od koristi studentima na osnovnim i poslediplomskim studijama, kao i stomatolozima i lekarima srodnih medicinskih grana u zemlji i inostranstvu.

prof. dr Dragoslav Stamenković



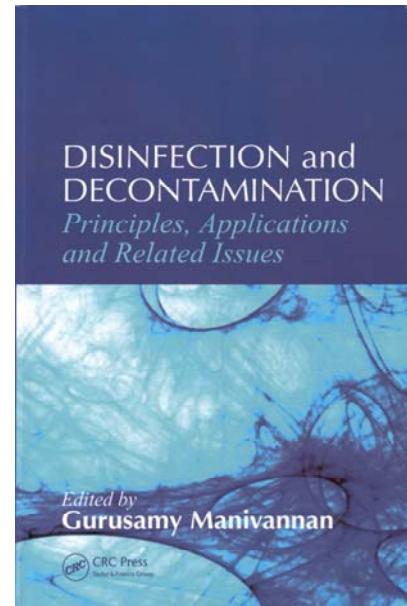
## Dezinfekcija i dekontaminacija: principi i primena

**Urednik: Gurusamy Manivannan**

**Izdavač: CRC Press, Taylor&Francis Group**

**Boca Raton, London, New York, 2008.**

**Na engleskom jeziku, 496 stranica, 19 poglavlja**



Od svog nastanka, čovek i mikroorganizmi su evoluirali paralelno: mikroorganizmi su postajali manje virulentni, a čovek otporniji. Odnos između mikroorganizma i čoveka kao njegovog domaćina može biti simbolički (gde oba partnera imaju istu dobit) ili komensalistički (gde dobit ima jedan partner, ne ugrožavajući drugog). Ali, mikroorganizmi mogu i da ugroze zdravlje čoveka, tako da on nastoji da uvek bude korak ispred svog potencijalnog neprijatelja.

Knjiga „Dezinfekcija i dekontaminacija“ rezultat je zajedničkog, multidisciplinarnog pristupa i rada 34 izvanredna stručnjaka iz ove oblasti koji na sofisticiran, ali ujedno i praktičan način, daju osnovu za razumevanje stalne borbe između čoveka i mikroorganizama. I kao što i sam urednik knjige, Gurusamy Manivannan, kaže „U borbi čoveka i mikroorganizama, znanje možda nije najbolje oružje, ali je najbolja obrana“, ova knjiga upravo objedinjuje znanja iz oblasti dezinfekcije i dekontaminacije, a u isto vreme pruža i objašnjenja za njihovu praktičnu primenu. Knjiga predstavlja potvrdu da je znanje univerzalna kategorija, bez obzira na zemlju ili kontinent na kome se živi i radi. Ovu tvrdnju potkrepljuje čijenica da su autori stručnjaci iz šest zemalja sa tri kontinenta.

Knjiga ima posebni značaj za našu sredinu, jer je jedno poglavlje „A pragmatic approach to judicious selection and proper use of disinfectant and antiseptic agents in healthcare settings“ pisala doc. dr Vesna Šuljagić, istaknuti stručnjak iz oblasti bolničkih infekcija iz Vojnomedicinske akademije. Učestvovanje u pisanju ovako značajne knjige predstavlja ne

samo ličnu afirmaciju dr Šuljagić i kuće u kojoj radi, već i potvrdu da se kvalitet naših stručnjaka prepozna i van granica naše zemlje.

Knjiga se sastoji iz 19 poglavlja, a na kraju uključuje i predmetni registar (indeks) reči koji olakšava pronalažanje odgovarajućeg dela teksta, kao i kratku biografiju svih autora.

Prvo poglavlje, koje je pripremio urednik, govori o izazovima, perspektivama i mogućim rešenjima iz oblasti infekcija. Infektivne bolesti imaju svoje prirodne cikluse, neke nestaju, nove se javljaju, a promene u navikama ljudi (npr. načinu pripremanja hrane), industrijalizacija i putovanja sigurno doprinose njihovom širenju. Poseban izazov današnjice predstavlja rezistencija mikroorganizma na mnoge antimikrobnе lekove, a takvi prouzrokovaci su sve češći u etiologiji bolničkih infekcija. U ovom poglavlju dat je i kratak osvrt na najvažnije lokalizacije bolničkih (nozokomialnih) infekcija.

Druge poglavije objašnjava međunarodnu zdravstvenu zakonsku regulativu (*Revision of the International Health Regulations*) koju je pripremila Svetska zdravstvena organizacija u cilju sprečavanja širenja zaraznih bolesti. Ovi zakonski propisi su prvi put ustanovljeni 1951. god., a nova revizija, koja je i objašnjena u ovom poglavlju, publikovana je 2005. godine.

Treće poglavlje govori o potrebi za bezbednim biocidima koji neće biti toksični za životnu sredinu. Nove tehnologije dovele su i do proizvodnje novih dezinficijensasa koji se koriste ne samo u zdravstvenim ustanovama, već i u svim

sredinama gde je higijena preduslov kvalitnog rada, kao što su proizvodnja i promet hrane. Dobar dezinficijens treba da ima sledeća svojstva (peto poglavlje): brzu aktivnost i širok spektar dejstva, da je bezbedan za one koji rade sa njim i za životnu sredinu, da se njime lako rukuje, da može da se primeni na mnogim površinama i materijalima, a da ih ne oštećeju i da nije skup.

Poglavlje „Biocidi“ govorio o njihovom delovanju i mehanizmima rezistencije koja može biti prirodna ili stečena. Iako je godinama smatrano da mikroorganizmi ne mogu da steknu rezistenciju na biocide zbog njihovog širokog spektra dejstva, načina delovanja i posebno koncentracija koje se koriste, u poslednjih desetak godina istraživanja su negirala ove tvrdnje. Kao i prema antibioticima, mikroorganizmi mogu imati urođenu ili stečenu rezistenciju i prema biocidima. I dok je stečena rezistencija prema antibioticima vrlo dobro proučena, ipak relativno mali broj studija je proučavao rezistenciju na biocide. Poglavlje daje i pregled mikroorganizama i njihovu rezistenciju na najčešće korišćene biocide.

Sedmo poglavlje, koje je pripremila doc. dr V. Šuljagić, govorio o primeni dezinficijenasa i antiseptika u zdravstvenim ustanovama. Na početku poglavlja detaljno je objašnjena razlika u korišćenju termina „dekontaminacija“ u Evropi i SAD. S obzirom da je anglosaksonska literatura često u upotrebi i u našoj sredini, ovo objašnjenje će pomoći svima koji se na bilo koji način bave problemom bolničkih infekcija. Posebno je istaknut značaj čišćenja pre procesa dezinfekcije ili sterilizacije. Dalje, prikazani su principi dezinfekcije i dat opis najčešće korišćenih dezinficijenasa u zdravstvenim ustanovama: kvaternernih amonijumovih jedinjenja, fenola, preparata joda, hlornih preparata, alkohola, persircetne kiseline, vodonik-peroksida i aldehida. U delu o antisepticima najpre se objašnjava da su to preparati koji se nanose na tko-vu živog organizma, a zatim sagledava trajna i prolazna flora kože. Prikazani su najčešći antiseptici koji se u zdravstvenim ustanovama koriste za higijenu ruku, operativno kupanje/tuširanje bolesnika, preoperativnu pripremu kože boles-

nika, kao i pripremu kože ili mukoza pri plasiranju različitih katetera (urinarnih i intravaskularnih). Obradeno je i pravilno korišćenje dezinficijenasa i antiseptika u novim bolestima (SARS i ptičjem gripu).

Sledeća poglavlja govore o proširenoj (*extended*) aktivnosti antiseptika, odnosno njihovom perzistenom, rezidualnom ili kumulativnom dejstvu kako se to ranije često nazivalo, a takođe i objašnjavaju da periodična zamena pojedinih dezinficijenasa u cilju sprečavanja nastanka rezistencije mikroorganizama na dezinficijense nije naučno potkrepljena.

Poglavlje o reprocesovanju fleksibilnih endoskopa objašnjava standarde i principe samog reprocesovanja. S obzirom da je dato i više slika, čitaocu je lako da razume osnovne principe ovog vrlo značajnog postupka u prevenciji infekcija koje se mogu preneti putem endoskopa.

Jedanaesto poglavlje prikazuje osnove mikrobiološkog testiranja dezinficijenasa, a dvanaesto govori o zakonskoj regulativi koja se odnosi na sve aspekte dezinfekcije i dekontaminacije u SAD, Kanadi i Evropi.

Naredna tri poglavlja su vrlo značajna, jer objašnjavaju biofilm i značaj njegovog nastanka na intravaskularnim kateterima, infekcije povezane sa kateterima, cenu lečenja bolesnika sa infekcijama, ali i mogućnosti prevencije.

Poslednja četiri poglavlja su specifična, jer detaljno opisuju infekcije povezane sa plasiranjem implantanata u kardiologiji tj. kardiohirurgiji, u ginekologiji (implantanti za kontracepciju), u urologiji (urinarni kateteri), kao i faktore rizika nastanka infekcija u abdominalnoj hirurgiji.

Ovako koncipirana, knjiga objedinjuje najnovije znanje, ne samo o dezinficijensima i antisepticima, već daje sveobuhvatnu sliku i infekcija koje mogu nastati u zdravstvenim ustanovama ukoliko se oni ne koriste ili se ne koriste pravilno. Ova knjiga bi trebalo da bude nezaobilazno štivo svih zdravstvenih radnika koji rade u oblasti prevencije bolničkih infekcija.

Dr Ljiljana Marković-Denić

## 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 objavljuju **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 leвom 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 iznosi 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 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: Lippincot, Williams and Wilkins; 2001. p. 413–428.

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming*. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3–5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182–91.

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](mailto:vmain1@eunet.yu)

[vmain2@eunet.yu](mailto: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 _____ |

