

ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД



Часопис лекара и фармацеутика Војске Србије

Military Medical and Pharmaceutical Journal of Serbia

Vojnosanitetski pregled

Vojnosanit Pregl 2008 July vol. 65 (No. 7): pp. 501-582.



ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

Први број *Војносанитетског 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. др **Вељко Тодоровић**, бригадни генерал (председник)

УРЕЂИВАЧКИ САВЕТ

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

МЕЂУНАРОДНИ УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

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

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

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

Уредници:

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

Технички секретар уређивачког одбора
др Маја Марковић

РЕДАКЦИЈА

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

Технички уредник: Милан Перовановић

Редактор за српски и енглески језик:

Драгана Мучибабић, проф.

Коректор: Саша Милошевић

Компјутерско-графичка обрада:

Светлана Стајић, Весна Тотић, Јелена Васил



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: vmaini1@EUnet.yu (главни и одговорни уредник) и vmaini2@EUnet.yu (редакција).

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

Часопис излази дванаест пута годишње. Преплате: жиро рачун код Управе за јавна плаћања у Београду бр. 840-941621-02 – ВМА (за Војносанитетски 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

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

EDITOR'S ADVISORY BOARD

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

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

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

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Prof. **Silva Dobrić**, BPharm, PhD

Co-editors:

Prof. **Bela Balint**, MD, PhD
Prof. **Dubravko Bokonjić**, MD, PhD
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. Prof. **Đoko Maksić**, MD, PhD
Assist. Prof. **Gordana Mandić-Gajić**, MD, PhD
Ret. col. Assoc. Prof. **Marjan Marjanović**, MD, PhD
Prof. **Miodrag Ostojić**, MD, PhD, MSAAS
Assoc. Prof. **Ljiljana Pavlica**, MD, PhD
Prof. **Sava Perović**, MD, PhD, MSAAS
Prof. **Predrag Peško**, MD, PhD, FACS
Col. Assoc. Prof. **Ranko Raičević**, MD, PhD
Col. Prof. **Zoran Roganović**, MD, PhD
Col. Assoc. Prof. **Vojkan Stanić**, MD, PhD
Assist. Prof. **Dara Stefanović**, MD, Ph.D
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, Aleksandra Gogić, MSc

Technical editor

Milan Perovanović

Proof reading

Saša Milošević

Technical editing

Svetlana Stajić, Vesna Totić, Jelena Vasilj



Editorial Office: Military Medical Academy, INI; Crnotravska 17, PO Box 33–55, 11040 Belgrade, Serbia. Tel: +381–11–3609–179; +381–11–3609–902, subscription 3608–997; Fax: +381–11–2669–689; E-mail: vmaini1@EUnet.yu and vmaini2@EUnet.yu

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

The Journal is published monthly. Subscription: account 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€.



SADRŽAJ / CONTENTS

UVODNIK / EDITORIAL

Silva Dobrić

- Ulazak „Vojnosanitetskog pregleda“ u svet najuticajnijih naučnih časopisa – *Web of Science***
 Inclusion of “Vojnosanitetski pregled” into the world of most influential scientific journals –
Web of Science..... 505

ORIGINALNI ČLANCI / ORIGINAL ARTICLES

- Slobodan Ćulafić, Dara Stefanović, Dragan Dulović, Ljubodrag Minić, Andrijana Ćulafić*
Lečenje hroničnog lumbalnog bola degenerativnog porekla fluoroskopski vođenom epiduralnom injekcijom kombinacije prokain-kortikosteroid
 Treatment of degenerative chronic low back pain with fluoroscopically guided epidural procaine-corticosteroid injection 507
- Tatjana Ćutović, Jasna Pavlović, Ružica Kozomara*
Rendgen-kefalometrijska analiza dimenzija kondilarnog nastavka kod osoba sa mandibularnim prognatizmom
 Radiographic cephalometry analysis of dimensions of condylar processus in persons with mandibular prognathism 513
- Zorica Lazić, Ivan Ćekerevac, Ljiljana Novković, Vojislav Ćupurdija*
Efekat primene kiseonika na visinu kapnije kod bolesnika sa pogoršanjem hronične respiratorne insuficijencije
 The influence of oxygenotherapy on the hypercapnia in patients with chronic obstructive pulmonary disease 521
- Maja Šurbatović, Mirjana Kendrišić, Miodrag Jevtić, Nikola Filipović, Nada Popović, Zoran Slavković*
Uticaj hijaluronidaze na raspodelu anestetika u retrobulbarnom prostoru nakon sub-Tenon anestezije
 Impact of hyaluronidase on anesthetic distribution in retrobulbar region following sub-Tenon anesthesia..... 525
- Zorica Ćirić, Ivana Stanković, Milan Rančić, Tatjana Pejčić, Milan Radović*
Respiratorna rehabilitacija bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća
 Pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease 533
- Miodrag Jevtić, Dragan Mikić, Gordana Arsić-Komljenović, Nebojša Stanković, Elizabeta Ristanović, Goran Sjeničić, Snežana Janičjević-Hudomal*
Neželjena dejstva dugotrajne, kontinuirane primene visokih doza albendazola u lečenju ehinokokne bolesti
 Adverse effects of longterm, continual administration of high doses of albendazole in the treatment of echinococcal disease 539

Bela Balint, Marika Ljubenov, Dragana Stamatović, Milena Todorović, Mirjana Pavlović, Gordana Ostojić, Miodrag Jocić, Mirosljub Trkuljić

Stem cell harvesting protocol research in autologous transplantation setting: large volume vs. conventional cytapheresis

Ispitivanje protokola prikupljanja matičnih ćelija za autolognu transplantaciju: velikovolumenska nasuprot konvencionalnoj citaferezi..... 545

OPŠTI PREGLEDI / GERANL REVIEWS

Dejan Petrović, Biljana Stojimirović

Proteinuria as a risk factor for the progression of chronic renal disease

Proteinurija – faktor rizika za progresiju hronične slabosti bubrega 552

AKTUELNE TEME / CURRENT TOPICS

Dejan Stevanović

Upitnik za procenu kvaliteta života povezanog sa zdravljem u pedijatriji. II deo: Opšte smernice za prevođenje i kulturološku adaptaciju

Pediatric health-related quality of life instrument. Part II: General guidelines for translation and cultural adaptation 559

KAZUISTIKA / CASE REPORTS

Dušan Škiljević, Milica Čolović, Dragana Bogatić, Svetlana Popadić, Ljiljana Medenica

Granulomatous rosacea – like leukemid in a patient with acute myeloid leukemia

Leukemid sličan granulomatoznoj rozacei kod bolesnika sa akutnom mijeloidnom leukemijom 565

Nebojša Lađević, Ivana Likić Lađević, Otaš Durutović, Đorđe Nale, Zoran Džamić

Ekstremno brz razvoj sindroma transuretralne resekcije prostate

Extremely rapid development of transurethral resection of the prostate syndrome 569

IZVEŠTAJ SA STRUČNOG SKUPA / SCIENTIFIC MEETING REPORT 572

PRIKAZ KNJIGE / BOOK REVIEW 573

IN MEMORIAM 575

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS 579



Eugene Garfield, PhD (rođen 16.09.1925. u New York City-ju), američki naučnik, jedan od osnivača bibliometrije i scientometrije, osnivač Instituta za naučne informacije (ISI) u Filadelfiji 1955. godine (sada Thomson Scientific). Prošlog meseca, 03.06.2008, u Redakciju Vojnosanitetskog pregleda (VSP) iz ovog instituta stiglo je obaveštenje o uključenju VSP-a u sistem indeksiranja čuvene baze Science Citation Index Expanded (SCIE), počevši od tekućeg godišta časopisa (vol. 65, 2008).

Eugene Garfield PhD (born September 16, 1925 in New York City) is an American scientist, one of the founders of bibliometrics and scientometrics. He was a founder of the Institute for Scientific Information (ISI) in Philadelphia in 1955 (now Thomson Scientific). ISI Thomson has decided to include Vojnosanitetski pregled into a well-known bibliographic database Science Citation Index Expanded (SCIE), thus its indexing will start with 2008 issues.



Ulazak „Vojnosanitetskog pregleda“ u svet najuticajnijih naučnih časopisa – *Web of Science*

Inclusion of “Vojnosanitetski pregled” into the world of most influential scientific journals – *Web of Science*

Silva Dobrić

Vojnomedicinska akademija, Institut za naučne informacije, Beograd

Prošlog meseca, tačnije 03. juna 2008. godine, na *e-mail* redakcije časopisa „Vojnosanitetski pregled“ (VSP) stigla je vest iz Tomsonovog instituta za naučne informacije iz Filadelfije (*Institute for Scientific Information – ISI*), o uključanju VSP-a u prestižnu bibliografsku bazu podataka *Science Citation Index Expanded* (SCIE) koja indeksira najuticajnije svetske časopise iz oblasti prirodnih nauka.

Da bi se u potpunosti sagledao značaj ovog događaja treba znati da ISI preko svoje osnovne baze *Web of Science* (WoS) već više od pola veka omogućava naučnicima širom sveta uvid u najnovija dostignuća iz različitih oblasti nauke. WoS sačinjavaju četiri citatna indeksa, formirana na osnovu oblasti koje prate (stanje 2007):

1. *ISI Science Citation Index* (SCI) – obuhvata 3 729 naslova časopisa. Ti naslovi se pojavljuju na CD-ROM izdanju SCI i pravi su podskup baze SCIE,
2. *ISI Science Citation Index Expanded* (SCIE) – obuhvata 6 700 časopisa. Ti naslovi se nalaze u WoS-u (on-line verzija sva tri citatna indeksa: SCI, SSCI i AHCI),
3. *ISI Social Science Citation Index* (SSCI) – obuhvata 1 986 časopisa, i
4. *ISI Arts and Humanitis Citation Index* (AHCI) – obuhvata 1 161 časopis.

Poslednje tri liste (SCIE, SSCI i AHCI) preklapaju se, tako da je ukupan broj različitih časopisa koji se prati 9 321¹.

Ulazak u sistem citatnih baza WoS-a obezbeđuje časopisima dodeljivanje impakt faktora, pokazatelja uticaja određenog časopisa na oblast koju pokriva. Impakt faktor nekog časopisa određuje se na osnovu citiranosti radova objavljenih u njemu, a časopisi čiji se radovi najviše citiraju, odnosno imaju visok impakt faktor, smatraju se posebno vrednim u naučnim krugovima. Citiranost je, ujedno, i jedan od bitnih faktora za ulazak u sistem indeksiranja baza WoS-a, pa sam ulazak časopisa u taj sistem ukazuje na njegov značaj u naučnoj oblasti koju pokriva.

Inače, stručne službe ISI svake godine ocenjuju oko 2 000 naslova časopisa iz različitih naučnih oblasti širom sveta, potencijalnih kandidata za ulazak u sistem praćenja, ali samo 10–12% od tog broja ispuni veoma stroge kriterijume za uključanje u baze WoS-a. Prema informacijama koje smo dobili iz ISI, krajem maja ove godine, kada je vršena i procena ispunjenosti kriterijuma našeg časopisa za ulazak u WoS, od časopisa iz oblasti prirodnih nauka kojima pripada VSP, samo je njih 38 uvršteno u SCIE (od tog broja 16 iz Evrope, a ostali sa drugih kontinenata). Već iz ovih podataka, jasno je da relativno mali broj časopisa ispunjava kriterijume za ulazak u gorepomenute citatne baze. Osnovi kriterijumi su²:

- redovnost izlaženja časopisa,
- prevod na engleski, koji je danas univerzalni jezik nauke, barem osnovnih bibliografskih podataka rada (naslov rada, apstrakt, ključne reči),
- kompletna bibliografska informacija za sve navedene reference,
- podaci o svim autorima, sa adresama ustanova iz kojih dolaze,
- internacionalna zastupljenost autora i, naravno,
- citiranost radova.

Redovnost izlaženja časopisa posebno se vrednuje jer ukazuje na redovan priliv rukopisa koji obezbeđuju tzv. vijabilnost („život“) časopisa. Prevod osnovnih podataka o radu (naslova, apstrakta, ključnih reči) na engleskom jeziku i informacije o autorima sa pripadajućim adresama, takođe, važni su parametri koji omogućavaju bolju „pretraživost“ radova u datom časopisu. Zastupljenost autora iz drugih zemalja i citiranost radova u drugim radovima i časopisima pokazatelj su međunarodne afirmacije časopisa i njegovog uticaja na određenu naučnu oblast, ne samo u nacionalnim ili regionalnim okvirima, nego i šire. Na osnovu sveobuhvatnog razmatranja ispunjenosti navedenih kriterijuma, donosi se odluka o uključanju određenog časopisa u baze WoS-a. Konkurencija

je ogromna, pogotovo u oblasti biomedicinskih nauka, zbog čega se ulazak u sistem praćenja WoS-a posebno ceni u naučnoj publicistici, a časopisi uvršteni u ovu bazu, smatraju se najuticajnijim u svojoj oblasti. U skladu s tim, i radovi objavljeni u takvim časopisima posebno se vrednuju prilikom naučnog i akademskog napredovanja njihovih autora.

Koliko je teško ući u sistem citiranja baza WoS govori i podatak da se od svih naučnih časopisa koji izlaze u Srbiji samo njih osam nalazi u tom sistemu (tabela 1), od čega sa-

Danas, VSP izlazi 12 puta godišnje (jedini je medicinski časopis sa takvom dinamikom izlaženja), sa tiražom od 700 primeraka i u njemu se objavljuju radovi iz medicine, farmacije i stomatologije na srpskom i engleskom jeziku. Poslednjih godina, pored stručnjaka iz vojnosanitetskih ustanova, sve više radova objavljuju i stručnjaci iz tzv. civilnih zdravstvenih i akademskih institucija Srbije, ali i iz inostranstva. Ovo samo govori u prilog već pomenutog, da su stručnjaci iz oblasti biomedicine, i pre ulaska časopisa u sistem

Tabela 1

Domaći časopisi referisani u *Wos of Science*

1.	Acta Veterinaria
2.	Archives of Biological Sciences (od 2007, volumen 59)
3.	Hemijska industrija (od 2007. godine, volumen 61)
4.	Journal of Serbian Chemical Society
5.	MATCH – Communications in Mathematical and Computer Chemistry
6.	Psihologija (od 2007. godine, volumen 40)
7.	Science of Sintering (od 2003. godine, br. 1)
8.	Thermal Science (od 2008. godine, volumen 12)

mo dva, šire gledano, iz oblasti biomedicine: „Acta Veterinaria“ (oblast veterinarske medicine) i „Archives of Biological Sciences“ (oblast bioloških nauka)³. Prema tome, VSP trenutno je jedini domaći časopis iz oblasti humane medicine koji je ušao u grupu najprestižnijih časopisa sveta.

Ovaj uspeh nije slučajna. Treba se podsetiti da VSP izlazi bez prekida još od ratne 1944. godine, kada je nastavio tradiciju Vojnosanitetskog glasnika koji je izlazio između 1931–1940. godine. Časopis se od 1950. godine nalazi u sistemu citiranja najpoznatije biomedicinske baze podataka (MEDLINE), a prate ga i druge poznate baze, od kojih izdvajamo EMBASE i EBSCO. Preko ove poslednje, radovi u VSP su od 2002. godine dostupni u *pdf* formatu u punom tekstu.

Od 2002. godine izvršeno je nekoliko korenitih promena u uređivačkoj politici časopisa s ciljem postizanja visokih internacionalnih standarda u naučnoj publicistici (uključenje u rad uređivačkog odbora najpoznatijih imena srpske medicine i formiranje internacionalnog uređivačkog odbora, širenje kruga recenzentata van vojnozdravstvenih ustanova, obezbeđenje najmanje dvostruke anonimne recenzije, itd.) što se, svakako, odrazilo i na publikovanje sve većeg broja kvalitetnih radova. Već tada je postalo sasvim izvesno da smo na najboljem putu da uđemo u sistem praćenja ISI baza³.

praćenja WoS-a, prepoznali njegov kvalitet i naučni potencijal.

Ulazak VSP u SCIE i stavljanje na tzv. *the Master Journal List* (listu časopisa koje prati baza SCIE) dodatno će povećati „rejting“ časopisa i sigurno uticati na sve veći priliv radova iz celog sveta. Takva su iskustva i drugih časopisa uvrštenih u sistem praćenja WoS-a. Sada treba sačekati određivanje faktora i, preko njega, i formalno uključivanje u *Current Contents*, indeksnu bazu koja se posebno ceni u naučnim krugovima širom sveta. Ulazak u SCIE jeste *conditio sine qua non* naučnog vrednovanja svakog časopisa, što je i razlog zbog kojeg smo toliko ponosni na uključivanje VSP u tu bazu. Prisustvo časopisa u sistemu indeksiranja SCIE od značaja je za domaće naučne radnike, jer objavljivanje radova u časopisima sa liste SCIE Ministarstvo za nauku Republike Srbije vrednuje prilikom dodeljivanja finansijske podrške naučnim projektima.

Ulaskom u SCIE VSP je ušao u svetske naučne tokove. Na tom putu poželimo mu mnogo sreće i uspeha, slično ovome.

**VIVAT, FLOREAT, CRESCAT
VOJNOSANITETSKI PREGLED!**

L I T E R A T U R A

1. Web of Science. Available from: <http://www.Nainfo.nbs.bg.ac.yu/Kobson/s/ws.aspx>
2. The Thomson Scientific Journal Selection Process. Available from: <http://scientific.thomsonreuters.com/free/essays/selectionofmaterial/journalselection/>
3. Referisani časopisi. Available from: <http://www.Nainfo.nbs.bg.ac.yu/Kobson/page/SEJExt.aspx>
4. Dobrić S. Current Contents – (un)reachable goal editorial. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63(8): 709–10. (Serbian)



Lečenje hroničnog lumbalnog bola degenerativnog porekla fluoroskopski vođenom epiduralnom injekcijom kombinacije prokain-kortikosteroid

Treatment of degenerative chronic low back pain with fluoroscopically guided epidural procaine-corticosteroid injection

Slobodan Čulafić*, Dara Stefanović*, Dragan Dulović*,
Ljubodrag Minić†, Andrijana Čulafić‡

Vojnomedicinska akademija, *Institut za radiologiju, †Klinika za neurohirurgiju,
‡Institut za higijenu, Beograd

Apstrakt

Uvod/Cilj. Bol u lumbosakralnom predelu predstavlja jednu od najčešćih bolnih manifestacija savremenog čoveka. Zbog toga je veoma važno naći što efikasniji algoritam lečenja ovog bolnog stanja. Cilj ovog rada bio je da se utvrdi značaj fluoroskopski vođene epiduralne injekcije kombinacije prokain-kortikosteroid u kontroli hroničnog lumbosakralnog bola degenerativne geneze. **Metode.** Prospektivnom kohortnom studijom sprovedenoj u Vojnomedicinskoj akademiji, u periodu od septembra 2005. do juna 2006. godine, obuhvaćeno je 60 bolesnika oba pola, starosti 34–85 godina. Degenerativne promene lumbosakralnog dela kičmenog stuba ustanovljene su primenom magnetne rezonancije. Intenzitet bola je određen na osnovu subjektivnog parametra (Rolandova skala), kao i objektivnog parametra (Lazarevićev znak). Nakon neuspešne konzervativne medikamentne terapije data je epiduralna injekcija kombinacije prokain-kortikosteroid (EPSI) sakralnim putem. Efekat terapije praćen je neposredno nakon primljene injekcije, petog dana (kratkoročni efekat) i u periodu posle mesec i nakon tri meseca (dugoročni efekat). **Rezultati.** Kod 92% bolesnika došlo do smanjenja bola tokom tri meseca, kod 4,8% smanjenje bola trajalo je jedan mesec, ali su posle druge injekcije i oni imali smanjenje bola tri meseca, dok je jedan bolesnik (2,3%) imao smanjenje bola tokom mesec dana. **Zaključak.** U lečenju hroničnog lumbalnog bola degenerativnog porekla kod kojeg je konzervativna terapija nesteroidnim antiinflamatornim lekovima bez efekta, primena EPSI obezbeđuje zadovoljavajući i kratkoročni i dugoročni analgetski efekat.

Ključne reči:

leđa, bol; mišićno-skeletne bolesti; bol, merenje; injekcije, epiduralne; prokain; kortikosteroidni hormoni; lečenje, ishod.

Abstract

Background/Aim. Low back pain is one of the most common painful conditions in the modern age. Therefore, it is very important to establish the most effective protocol for the treatment of this condition. The aim of this study was to find out if fluoroscopically, guided epidural procaine-corticosteroid injection is effective in the treatment of degenerative chronic low back pain. **Methods.** This prospective cohort study was performed in the Military Medical Academy from September 2005 to June 2006 and included 60 patients of both sexes, 34–85 years of age. Degenerative changes of lumbosacral spine were determined by magnetic resonance imaging. The intensity of low back pain was evaluated by subjective (Roland's scale) and objective parameter (Lazarevic sign). Epidural procaine-corticosteroid injection was applied in the patients with low back pain not responding to conservative therapy. After the application of injection, effects of the therapy were followed up. **Results.** In 92% of the patients there was a reduction of pain intensity for three months, in 4.8% a reduction for a month, but after another injection they felt pain reduction for the next three months. One patient (2.3%) had pain reduction for one month. **Conclusion.** In the treatment of degenerative chronic low back pain, not responding to conservative therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, epidural procaine-corticosteroid injection have a satisfactory short-term as well as a long-term analgesic effect.

Key words:

low back pain; musculoskeletal diseases; pain measurement; injections, epidural; procaïn; adrenal cortex hormones; treatment outcome.

Uvod

Bol je jedan od najčešćih simptoma u medicini. Internacionalno udruženje za bol (*International Association for the Study of Pain*) definiše ovaj simptom kao neprijatno senzitivno i emocionalno iskustvo, udruženo sa postojećim ili pretećim oštećenjem tkiva¹.

Bol koji se javlja u lumbalnom delu kičmenog stuba, često sa širenjem u jednu ili obe noge, naziva se lumbosakralnim bolom. U stranoj literaturi uobičajen naziv za lumbosakralni bol je *low back pain*².

Hronični lumbosakralni bol je bol koji traje duže od tri meseca, ima progresivan tok, nema odbrambenu ulogu i često je jedino i glavno obeležje bolesti. Degenerativna lumbalna spinalna stenoza (DLSS) najčešći je uzrok hroničnog lumbalnog bola i najčešći uzrok smanjene funkcionalne sposobnosti kod starijih osoba³.

U lečenju ovog bolnog sindroma primenjuju se antireumatici, analgetici, miorelaksanti, različite fizikalne procedure, spinalna nervna stimulacija i određene hirurške intervencije (dekompresiona laminektomija)⁴. Jedan od načina lečenja je i epiduralna injekcija kombinacije prokain-steroid (EPSI).

Cilj ovog rada bio je da se odredi efikasnost EPSI kod bolesnika koji su refrakterni na konzervativnu medikamentnu terapiju.

Metode

Prospektivnom kohortnom studijom sprovedenoj u Vojnomedicinskoj akademiji, u periodu od septembra 2005. do juna 2006. godine, obuhvaćeno je 60 bolesnika oba pola, starosti 34–85 godina (prosečno 66,10±11,77 godina). Žene su bile, u proseku, starije za jednu godinu.

Degenerativne promene lumbosakralnog dela kičmenog stuba ustanovljene su magnetnom rezonancijom (MR) na aparatu Vektra GE od 0,5 T. Radene su sledeće sekvence: sagitalni i aksijalni T1-W (TR 500 ms i TE 20 ms) i sagitalni T2-GRE sa matrixom 512 × 210 i preseccima debljine 4 mm na segmentima od L₂–L₅. Procena degenerativnih promena izvršena je na osnovu izmene intenziteta signala pokrovnih vertebralnih ploča i korpusa pršljenova i klasifikovana u tri stadijuma prema Modicu, kao i analizom spinalne stenozе^{5,6}. Spinalna stenoza analizirana je na osnovu centralne stenozе spinalnog kanala, stenozе lateralnog recesususa i foraminale stenozе. Analiza centralne stenozе kanala vršena je na aksijalnim MR preseccima. Ovalni oblik kanala na aksijalnom preseku širine preko 14 mm smatra se normalnim, eliptični oblik poprečnog promera do 10 mm govori o umerenoj, a triangularan oblik promera ispod 10 mm o izraženoj centralnoj stenozі.

Deformisanost ovalnog oblika sa vertikalnim promerom manjim od 10 mm i poprečnim promerom manjim od 5 mm znak je foraminale stenozе^{7,8}.

Nakon određivanja degenerativnih promena, određeni su subjektivan i objektivan parametar intenziteta bola.

Subjektivan način obuhvata primenu Rolandove skale bola sa pet tačaka koje registruje sam bolesnik⁹ (tabela 1).

Objektivna procena intenziteta bola izvršena je ispitivanjem Lazarevićevog znaka (tabela 2).

Tabela 1

Rolandova skala bola	
Br. bodova	Značenje
0	nema bola
1	mali bol
2	srednji bol
3	jak bol
4	veoma jak bol
5	neizdrživ bol

Tabela 2

Procena intenziteta bola na osnovu Lazarevićevog znaka		
Br. bodova	Lazarevićev znak	Tumačenje
0	> 75°	negativan
1	45–75°	umereno pozitivan
2	< 45°	izrazito pozitivan

Zatim, data je konzervativna terapija prema sledećem protokolu: nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) i miorelaksanti u obliku tableta u toku sedam dana. Petog dana po završetku konzervativne terapije, ponovo je određen subjektivan i objektivan parametar intenziteta bola.

Bolesnicima kod kojih konzervativna terapija nije dovela do smanjenja bola više od 50% data je fluoroskopski kontrolisana kaudalna epiduralna injekcija kombinacije prokain-kortikosteroid prema sledećem protokolu: 43 ml 0,5% prokaina i 250 mg (7 ml) metilprednizolona. Pristup kroz sakralni kanal izabran je zbog činjenice da se radilo o bolesnicima koji su imali degenerativne promene na više nivoa koje je trebalo obuhvatiti ovim pristupom. Sa druge strane, ovaj pristup je komforniji i bezbedniji za bolesnika u odnosu na ostale pristupe. Petog dana nakon kaudalne epiduralne injekcije, ponovo je određen subjektivan i objektivan parametar intenziteta bola.

Dugoročni efekat terapije određen je merenjem i uporedivanjem intenziteta bola 30 i 90 dana nakon aplikovane epiduralne injekcije.

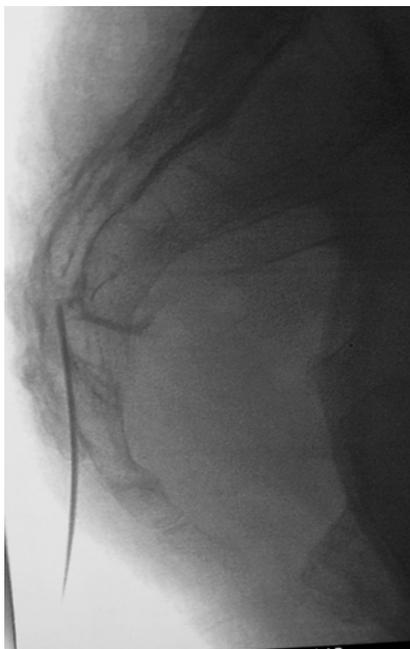
Ovo je prospektivna kohortna dizajnirana studija 53 fluoroskopski vodene kaudalne EPSI kod 50 bolesnika sa lumbalnim radikularnim bolom kao posledica DLSS.

U statističkoj obradi podataka korišćeni su Wilcoxonov test ekvivalentnih parova i Friedmanov test.

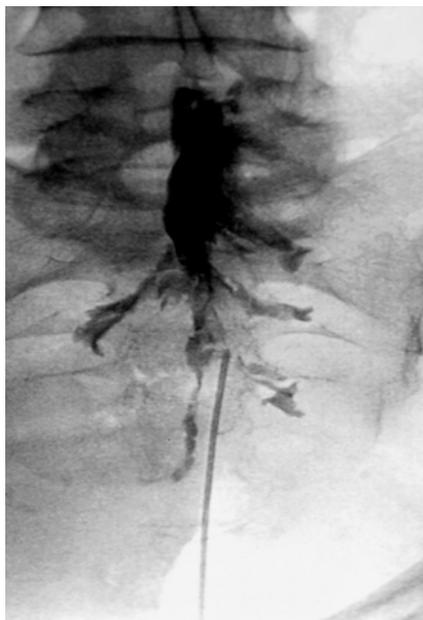
Primena kaudalne EPSI

Prilikom davanja kaudalne EPSI igla se uvodi kroz sakralni otvor koji se pipa na sakrokocigealnom prelazu. Ovaj otvor vidi se pod fluoroskopom. Neki autori opisuju uvođenje igle na slepo ili pod kontrolom ultrazvuka (UZ) ili kompjuterizovane tomografije (KT)^{10,11}. Prilikom plasiranja igle potrebno je rotirati iglu da se ne bi zabola u periost ili kost. Položaj igle proverava se u toku fluoroskopije i pomoću injekcije 5 ml niskoosmolarnog kontrasta (Omnipaque 180 ili 240) kojim se prikaže epiduralni prostor i korenovi nerava (slika 1). Normalni anteroposteriorni (AP) epidurogram prikazuje nervne korenove koji se kupaju u kontrastu (slika 2). Mora se voditi računa da se igla ne plasira u epiduralnu venu koja se prikazuje posle davanja kontrasta, a posle aspiracije

dobije se krvavi sadržaj¹². Igla se uvodi u kanal anteriorno, s obzirom da venski pleksus leži posteriorno¹³. Posebna pažnja mora se posvetiti aplikaciji igle bolesnicima sa osteoporozom, obzirom da su njihove kosti mekane, pa igla može proći kroz sakrum u perirektalni prostor ili u rektum.



Sl. 1 – Položaj igle u profilu



Sl. 2 – Epidurogram u AP projekciji

Rezultati

Na početku studije intenzitet bola ispitanika sa degenerativnim promenama lumbosakralne kičme (LSK), meren Rolandovom skalom bola sa pet tačaka, kretao se između 2,0 i 5,0. Prosečna vrednost skora u ispitivanoj grupi bila je $3,45 \pm 0,71$ (Me = 4,0; 25–75 percentil = 3,0–4,0), a petog dana po završetku sedmodnevne terapije nesteroidnim antiin-

flamatornim lekovima i miorelaksantima, taj skor bio je identičan.

Petog dana posle EPSI intenzitet bola varirao je od 0 do 4. Prosečna vrednost bila je znatno niža, $1,52 \pm 0,77$ (Me = 2,0; 25–75 percentil = 1,0–2,0) u odnosu na vrednosti posle primene konzervativne terapije. Razlika u vrednostima skora pre i posle terapije EPSI bila je statistički visoko signifikantna (Wilcoxonov test ekvivalentnih parova: $Z = 5,930$; $p = 0,000000003$; $p < 0,00000001$). Smanjenje bola kretalo se u rasponu 0–100%, u proseku za $57,58 \pm 18,30\%$ (Me = 50,0%).

Intenzitet bola nije bio statistički značajno različit u različitim periodima posle terapije EPSI (Friedman test: $\chi^2 = 1,368$; $p = 0,504$; $p > 0,05$).

Bol najmanjeg intenziteta registrovan je pet dana posle EPSI. On se održavao na gotovo identičnom nivou 30 i 90 dana posle primene EPSI (Wilcoxonov test ekvivalentnih parova: $Z = 0,557$; $p = 0,577$; $p > 0,05$).

Na početku studije intenzitet bola bio je procenjen ispitivanjem Lazarevićevog znaka i kretao se između 0 i 2. Prosečna vrednost skora u ispitivanoj grupi bila je $1,93 \pm 0,97$ (Me = 2,0; 25–75 percentil = 1,0–2,25), a petog dana po završetku sedmodnevne terapije nesteroidnim antiinflamatornim lekovima i miorelaksantima $1,83 \pm 0,91$ (Me = 2,0; 25–75 percentil = 1,0–2,0). Razlika u vrednostima skora pre i posle terapije nije bila statistički značajna (Wilcoxonov test ekvivalentnih parova: $Z = 1,414$; $p = 0,157$; $p > 0,05$). Smanjenje intenziteta bola, odnosno skora izvedenog ispitivanjem Lazarevićevog znaka, kretalo se između 0 i 66,7%, u proseku svega $2,85 \pm 12,86\%$ (Me = 0%).

Petog dana posle EPSI intenzitet bola varirao je od 0 do 2. Prosečna vrednost bila je znatno niža, $0,29 \pm 0,64$ (Me = 0,0; 25–75 percentil = 0,0–0,0) u odnosu na vrednosti posle primene konzervativne terapije. Razlika u vrednostima skora pre i posle terapije EPSI bila je statistički visoko značajna (Wilcoxonov test ekvivalentnih parova: $Z = 5,093$; $p = 0,0000004$; $p < 0,000001$). Smanjenje bola bilo je 0–100%, u proseku $74,60 \pm 42,81\%$ (Me = 100%). Intenzitet bola bio je identičan pet, 30 i 90 dana posle EPSI i nije bio povećan ni nakon 90 dana od primene EPSI.

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da je kod 92% bolesnika došlo do smanjenja bola tokom tri meseca, kod 4,8% smanjenje bola tritrajalo je jedan mesec, ali su posle primene druge injekcije i oni imali smanjenje bola tri meseca. Jedan bolesnik (2,3%) imao je smanjenje bola tokom mesec dana.

Diskusija

Degenerativna spinalna stenoza je oboljenje koje obično zahvata više nivoa LSK sa prisutnim bolom u lumbalnoj regiji koji se širi u jednu ili obe noge. Bol je posledica hronične kompresije na korenove izlazećih živaca. Sama kompresija dovodi do venske staze, intraneuralnog edema i usporenog aksonskog transporta. Pored toga dolazi do oslobađanja neurotoksičnih supstancija, medijatora zapaljenskog procesa kao što su prostaglandini, što sve dodatno dovodi do progresije bola¹⁴.

Kortikosteroidi mogu dovesti do redukcije bola na nekoliko načina: smanjenjem edema korena nerva, povećanjem protoka krvi u nerv sprečavajući ishemijski neuritis, kao i antiinflamatornim efektom jer blokiraju sintezu neurotoksičnih supstancija¹⁵.

Epiduralne injekcije steroida koriste se od 1952. godine u terapiji radikularnog bola¹⁶. Upotreba epiduralne injekcije steroida za tretman oboljenja lumbalne kičme uključujući i stenoze po nekim autorima je kontroverzna^{17,18}.

Radene su brojne studije koje nisu bile standardizovane u pogledu dijagnostike degenerativnog procesa, jer u mnogima degenerativni proces kao uzrok bola nije bio tačno određen MR pregledom. Korišćene su različite količine injekcionog sredstva koje su iznosile 20–40 ml¹⁹. U nekima korišćene su kombinacije kortikosteroida i anestetika, u drugima rastvor steroida i fiziološki rastvor²⁰. Negde su koristili različite pristupe za plasiranje igle u epiduralni prostor, a postojala je razlika i u broju datih injekcija.

Neki autori su aplikovali EPSI bez fluoroskopske kontrole. Mnoge studije pokazale su da je bez fluoroskopske kontrole kod 40% slučajeva kaudalnog i 30% transfemoralnog pristupa igla bila van epiduralnog prostora²¹.

Rezultati studija u kojima je epiduralna terapija sprovedena bez fluoroskopije govore o niskom efektu terapije (smanjenje bola manje od 14%). Klinički nalaz bio je osnovni uslov za primenu EPSI u ovim studijama. Rosen i sar.²² objavili su retrospektivnu studiju na 40 bolesnika sa translaminarnim pristupom bez fluoroskopske kontrole. Prema ovoj studiji 60% bolesnika imalo je smanjenje bola posle EPSI koje je trajalo dva meseca, a kod 25% smanjenje bola trajalo je osam meseci.

Hoogmartens i Morelle²³ u studiji na 49 bolesnika kojima je pod fluoroskopskom kontrolom sprovedena EPSI kaudalnim pristupom daju podatak da je 48% bolesnika bilo zadovoljno terapijom.

U nekim studijama aplikovana je injekcija pod fluoroskopskom kontrolom transforaminalnim pristupom. Botwin i sar.²⁴ uradili su prospektivnu kohortnu studiju ovim pristupom u kojoj su u proseku po bolesniku davali 1,9 injekcija na više simptomatskih nivoa LSK. Po njima, 75% ispitanika imalo je smanjenje bola po vizuelno-analognoj skali (VAS) za više od 50% tokom godinu dana.

Delport i sar.²⁵ objavili su retrospektivnu studiju na grupi od 140 bolesnika starosti preko 55 godina, sa lumbalnom spinalnom stenozom dijagnostikovanom MR pregledom, koji su bili tretirani fluoroskopski kontrolisanom epiduralnom injekcijom. Oni su koristili dva pristupa, transforaminalni i kaudalni, sa infiltracijom 60–100 mg kortikosteroida u kombinaciji sa lokalnim anestetikom ili fiziološkim rastvorom. Prema ovim autorima, 32% bolesnika imalo je smanjenje bola tokom više od 2 meseca, 38% manje od 2 meseca, a 29% nije imalo smanjenje bola nakon injekcije; 20% ispitanika imalo je hirurške intervencije nakon terapije EPSI, a 53% imalo je poboljšanje funkcionalnog statusa.

Barre i sar.²⁶, u studiji na 80 bolesnika koji su imali bol u LSK i obe noge, aplikovali su EPSI kaudalnim putem u kombinaciji sa programom od četiri do pet nedelja fizikalne terapije. Oni su zaključili da je 50% bolesnika imalo smanjenje bola za dve tačke na VAS, a 42% su izjavili da su imali korist od procedure i da bi ponovo primili injekciju.

Po našem mišljenju, bolji rezultati našeg istraživanja posledica su precizno određenih degenerativnih promena kao uzroka bola, kao i sakralne aplikacije injekcije zbog polisegmentnih lezija. U našoj studiji aplikovana je uvek ista količina injekcionog rastvora, što nije bio slučaj u brojnim studijama. Dakle, mi smo potpuno standardizovali studiju u pogledu algoritma dijagnostike, pristupa aplikacije EPSI i količine injekcionog rastvora.

Zaključak

Fluoroskopski kontrolisana EPSI može pomoći u redukciji bola i poboljšati funkciju pokretljivosti lumbosakralne regije i donjih ekstremiteta kod bolesnika sa degenerativnom lumbalnom spinalnom stenozom.

Metoda EPSI daje dobar kratkoročan i ima dugotrajan efekat u kontroli lumbosakralnog bola degenerativnog porekla.

Epiduralna injekcija kombinacije prokain-kortikosteroidna mora se davati pod fluoroskopskom kontrolom u cilju eliminacije pogrešnog pozicioniranja igle, utvrđivanja anomalija u epidurogramu i postizanja efikasnije terapije.

L I T E R A T U R A

1. *Feurstein M.* Definition of pain. In: *Tollison CD, Satterwaite JR, Tollison JW*, editors. Handbook of pain management. 2nd ed. Baltimore: Williams-Wilkins; 1994. p. 3–6.
2. *Popović M, Stefanović D, Mitrović D.* Rheumatic and rheumatoid disease, diagnosis, and therapy. Beograd: Vojnoizdavački zavod; 2000. (Serbian)
3. *Truumees E, Herkowitz HN.* Lumbar spinal stenosis: treatment options. *Instr Course Lect* 2001; 50: 153–61.
4. *Yuan PS, Albert TJ.* Nonsurgical and surgical Management of Lumbar Spine Stenosis. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 85: 2319–30.
5. *Modic MT, Masaryk TJ, Ross JS, Carter JR.* Imaging of degenerative disk disease. *Radiology* 1988; 168(1): 177–86.
6. *Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, Masaryk TJ, Carter JR.* Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology* 1988; 166(1 Pt 1): 193–9.
7. *Scott WA*, editor. Magnetic resonance imaging of the brain and spine. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996.
8. *Kaplan PA*, editor. Muskuloskeletal MRI. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2001.
9. *Roland M, Morris R.* A study of the natural history of back pain. Part I: development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. *Spine* 1983; 8(2): 141–4.
10. *Bartynski WS, Grabovac SZ, Rothfus WE.* Incorrect needle position during lumbar epidural steroid administration: inaccuracy of loss of air pressure resistance and requirement of fluoroscopy and epidurography during needle insertion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26(3): 502–5.
11. *Silbergleit R, Mehta BA, Sanders WP, Talati SJ.* Imaging-guided injection techniques with fluoroscopy and CT for spinal pain management. *Radiographics* 2001; 21(4): 927–39.

12. Čulafić S. Significance of the fluoroscopic-guided epidural procein-corticosteroid injection in the treatment of the degenerative lumbosacral pain [thesis]. Belgrade: Military Medical Academy; 2006. (Serbian)
13. Johnson BA, Schellhas KP, Pollei SR. Epidurography and therapeutic epidural injections: technical considerations and experience with 5334 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20(4): 697–705.
14. Olmarker K, Holm S, Rosenqvist AL, Rydevik B. Experimental nerve root compression. A model of acute, graded compression of the porcine cauda equina and an analysis of neural and vascular anatomy. *Spine* 1991; 16(1): 61–9.
15. Johansson A, Hao J, Sjölund B. Local corticosteroid application blocks transmission in normal nociceptive C-fibres. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34(5): 335–8.
16. Robecchi A, Capra R. Hydrocortisone (compound F); first clinical experiments in the field of rheumatology. *Minerva Med* 1952; 43(98): 1259–63. (Italian)
17. Nelson DA, Landan WM. Intraspinal steroids: history, efficacy, accidentality, and controversy with review of United States Food and Drug Administration reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70(4): 433–43.
18. Vad VB, Bhat AL, Lutz GE, Cammisa F. Transforaminal epidural steroid injections in lumbosacral radiculopathy: a prospective randomized study. *Spine* 2002; 27(1): 11–6.
19. Burn JM, Guyer PB, Langdon L. The spread of solutions injected into the epidural space. A study using epidurograms in patients with the lumbosacral syndrome. *Br J Anaesth* 1973; 45(4): 338–45.
20. Bush K, Hillier S. A controlled study of caudal epidural injections of triamcinolone plus procaine for the management of intractable sciatica. *Spine* 1991; 16(5): 572–5.
21. Renfrew DL, Moore TE, Kathol MH, el-Khboury GY, Lemke JH, Walker CW. Correct placement of epidural steroid injections: fluoroscopic guidance and contrast administration. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12(5): 1003–7.
22. Rosen CD, Kabanovitz N, Bernstein R, Viola K. A retrospective analysis of the efficacy of epidural steroid injections. *Clin Orthop Relat Res* 1988; (228): 270–2.
23. Hoogmartens M, Morelle P. Epidural injection in the treatment of spinal stenosis. *Acta Orthop Belg* 1987; 53(3): 409–11.
24. Botwin KP, Gruber RD, Bouchlas CG, Torres-Ramos FM, Sanelli JT, Freeman ED, et al. Fluoroscopically guided lumbar transformational epidural steroid injections in degenerative lumbar stenosis: an outcome study. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81(12): 898–905.
25. Delpont EG, Cucuzella AR, Marley JK, Pruitt CM, Fisher JR. Treatment of lumbar spinal stenosis with epidural steroid injections: a retrospective outcome study. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85(3): 479–84.
26. Barre L, Lutz GE, Southern D, Cooper G. Fluoroscopically guided caudal epidural steroid injections for lumbar spinal stenosis: a retrospective evaluation of long term efficacy. *Pain Physician* 2004; 7(2): 187–93.

Rad je primljen 21. II 2008.



ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

ВОЈНОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЈА

Црнотравска 17, 11040 Београд, Србија

Тел/факс: +381 11 2669689

vmaini1@eunet.yu

vmaini2@eunet.yu

ПОЗИВ НА ПРЕТПЛАТУ ЗА 2008. ГОДИНУ

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

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

ВСП излази већ 75 година, а непрекидно од 1944. године до сада. Данас је ВСП једини часопис у земљи који излази месечно (12 бројева), на 100–120 страна А4 формата, а повремено се објављују и тематски додаци (суплементи) на српском или енглеском језику. Путем размене или претплате ВСП се шаље у 23 земље света. Радове објављене у ВСП-у индексирају: *Science Citation Index Expanded (SCIE)*, *Index Medicus (Medline)*, *Excerpta Medica (EMBASE)*, *EBSCO* (преко ове базе ВСП је *on line* доступан од 2002. године у *pdf* формату) и *Biomedicina Serbica*. Садржаје ВСП-а објављују *Giornale di Medicina Militare* и *Revista de Medicina Militara*. Приказе оригиналних радова и изводе из садржаја објављује *International Review of the Armed Forces Medical Services*.

Годишња претплата за 2008. годину износи: 3 000 динара за грађане Србије, 6 000 динара за установе Србије и 9 000 динара (100 €) за стране држављане и установе. Средства се уплаћују на жиро рачун код Управе јавних плаћања у Београду број: **840-941621-02 ВМА (за Војносанитетски преглед или за ВСП), ПИБ 102116082** или на девизни рачун код **Народне банке број: 54104-ознака валуте-549**. Уплатницу (доказ о уплати) доставити лично или поштом (писмом, факсом, *e-mail*-ом) на адресу: Војносанитетски преглед, Црнотравска 17, 11000 Београд; тел/факс: 011 2669689, *e-mail*: vmaini1@eunet.yu или vmaini2@eunet.yu. За запослене у Војсци Србије омогућена је претплата у 12 месечних рата путем трајног налога, тј. „одбијањем од плате“. Попуњен и оверен образац, штампан на последњим страницама часописа, заинтересовани шаљу на адресу ВСП-а.



Rendgen-kefalometrijska analiza dimenzija kondilarnog nastavka kod osoba sa mandibularnim prognatizmom

Radiographic cephalometry analysis of dimensions of condylar processus in persons with mandibular prognathism

Tatjana Čutović*, Jasna Pavlović†, Ružica Kozomara‡

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za stomatologiju, †Klinika za maksilofacijalnu hirurgiju, Beograd; ‡Medicinski fakultet, Priština/Kosovska Mitrovica

Apstrakt

Uvod/Cilj. Mnogobrojni faktori utiču na formiranje kondilarnog nastavka: rast i razvoj kranijalne baze, rast i razvoj vilica i alveolnih nastavaka, nicanje zuba, način interkuspidacije, preklap sekutića, funkcija mastikatornih mišića. S obzirom da se svi napred pomenuti faktori bitno razlikuju kod osoba sa različitim morfološkim sklopom lica, postavili smo hipotezu da se dimenzije kondilarnog nastavka i ramusa mandibule značajno razlikuju kod osoba sa mandibularnim prognatizmom u odnosu na eugenate. Cilj ovog rada bio je da ispitamo razlike u dimenzijama kondilarnog nastavka između pomenutih grupa. **Metode.** Na telerendgenskim snimcima 30 eugnatih osoba i 30 osoba sa mandibularnim prognatizmom izmereno je šest parametara koji predstavljaju dimenzije kondilarnog nastavka (visina kondilarnog nastavka, visina glave mandibule, širina glave, širina vrata, visina ramusa bez kondilarnog nastavka i ukupna visina ramusa). Ustanovljena je značajnost razlika vrednosti parametara između grupa, kao i distribucija prema referentnim vrednostima. **Rezultati.** Ustanovljeno je da je visina kondilarnog nastavka značajno veća kod osoba sa mandibularnim prognatizmom, dok su u istoj grupi širina glave mandibule, širina vrata, kao i visina ramusa bez kondilarnog nastavka bili značajno smanjeni. Visina glave mandibule kao i ukupna visina ramusa nisu bile statistički značajno izmenjene. **Zaključak.** Kod osoba sa mandibularnim prognatizmom menjaju se morfološke osobine kondilarnog nastavka. Kondilarni nastavak izdužen je na račun skraćanja donjeg dela ramusa, a pomenuto izduženje najizraženije je u njegovoj vratnoj regiji, koja je i inače centar njegovog najintenzivnijeg rasta.

Ključne reči:

mandibula, kondil; prognatizam; kefalometrija; dijagnoza, diferencijalna.

Abstract

Introduction/Aim. There are numerous factors that influence the formation of condylar processus: the growth and development of cranial base, growth and development of the jaws and alveolar extensions, teething, the way of intercuspidation, the overlap of incisors, functions of masticatory muscles, etc. Considering the fact that the above-mentioned factors significantly differ in persons with different morphological set of the face, we set a hypothesis that dimensions of condylar processus and the mandibular ramus considerably differ in persons with mandibular prognathism compared to eugenic persons. The aim of this study was to establish the differences in dimensions of condylar processus between the above-mentioned groups. **Methods.** Six parameters representing the dimensions of the condylar processus were measured on profile telerradiographs of 30 eugenic persons and 30 persons with mandibular prognathism: the height of condylar processus, the height of head of the mandible, width of the head, width of the neck, height of the ramus without the condylar processus and the overall height of the ramus. **Results.** A considerable difference in the values of the parameters was found, as well as the distribution toward the values of reference. It was found that the height of the condylar processus was significantly greater in persons with mandibular prognathism, whereas the width of the head of the mandible, the width of the neck and the height of the ramus without the condylar processus was considerably decreased within the same group. The height of the head of the mandible and the overall height of the ramus was not significantly changed. **Conclusion.** In persons with mandibular prognathism, morphological features of the condylar processus are changed. The condylar processus lengthens on account of shortening of the lower part of the ramus, and the mentioned lengthening is the most prominent in its condylar neck area which is also the centre of its most intense growth.

Key words:

mandibular condyle; prognathism; cephalometry; diagnosis, differential.

Uvod

Mandibularni prognatizam, skeletna malokluzija III klase, meziokluzija, progeni zagrižaj, prava progenija, mnogobrojni su nazivi, kojima se označava kraniodentofacijalna anomalija, u kojoj kao dominantni (klasifikaciono određujući) simptomi, postoje obrnuti preklap frontalnih zuba i hiperplazija mandibule. Kao rezultat hiperplazije mandibule, tokom rasta i razvoja, dolazi do sve izrazitije disharmonije u veličini gornje i donje vilice. U svojoj prirodnoj težnji da ostvare kontakt, zubi se naginju u raznim pravcima da bi ostvarili što više okluzalnih kontakata. Tako, svaka osoba sa mandibularnim prognatizmom poseduje skup simptoma, preklom od dentoalveolnih, facijalnih i kranijalnih struktura, a kombinacije tih simptoma su mnogobrojne što svaku osobu čini jedinstvenom, a klasifikaciju po bilo kom osnovu jako otežanom. Savremena ortodoncija napušta empirijske i šablonske dijagnostičke postupke i sve se više usmerava ka biološkoj i morfološkoj analizi kraniodentofacijalnih struktura i njihove korelacije kod svake osobe posebno¹.

Kondilarni nastavak je deo mandibularnog ramusa i u sastavu je temporomandibularnog zgloba (TMZ), specifičnog u ljudskom organizmu po svojoj morfologiji, poziciji i funkciji. To ga čini posebno značajnim, kako u funkcionalnom, tako i u anatomsom smislu, jer od njegovog oblika i pozicije zavisi položaj mandibule, funkcija TMZ, kao i izgled lica u celini².

Jedina veza između neurokranijuma i viscerokranijuma je TMZ, tačnije, kondilarni nastavak. Tako je više autora dokazalo da svakom morfološkom tipu lica (eugnati, prognati i retrognati) odgovara i različita morfologija TMZ³⁻⁸.

Većina autora koja je ispitivala morfologiju i poziciju TMZ, najveću pažnju posvećivala je zglobnoj jami, njenim dimenzijama i poziciji u odnosu na kranijalne strukture, zglobnom prostoru, artikulacionom disku, kao i poziciji kondilarnog nastavka u samoj jami⁹⁻¹⁵. Od dimenzija kondilarnog nastavka, uglavnom je merena njegova širina (kako anteroposteriorna, tako i mediolateralna), kao i ugao njegovog nagiba, zbog čega je nastala dilema, da li se oblik kondilarnog nastavka prilagođava njegovoj poziciji unutar zglobne jame (što je uslovljeno funkcijom) ili pozicija obliku^{3,5,7,16}.

Mnogi autori bavili su se ispitivanjima međusobne zavisnosti raznih ortodontskih anomalija (malokluzija), sa jedne strane i morfologije, pozicije ili funkcije TMZ, sa druge strane^{6,8,9}. Do danas još uvek nema jasnih stavova da li malokluzije, izazivajući promene u funkciji, izazivaju promene u morfologiji TMZ ili je morfologija TMZ ta koja je karakteristična za datu malokluziju. Postoje dijametralno različiti stavovi, da su morfologija i pozicija primarne i da se sledstveno njima razvija određena malokluzija, kao i da određena malokluzija izaziva morfološku adaptaciju TMZ. Istina je, najverovatnije, negde između i zavisi od mnogo faktora, a najviše od prirode same malokluzije. U prilog tome je preduzeto i ovo istraživanje u kome smo analizirali dimenzije kondilarnog nastavka kod osoba sa mandibularnim prognatizmom.

Mnogobrojni faktori koji utiču na formiranje kondilarnog nastavka su: rast i razvoj kranijalne baze, rast i razvoj

vilica i alveolnih nastavaka, nicanje zuba, način interkuspidacije, preklap sekutića, funkcija mastikatornih mišića^{8,13-15}.

Budući da se svi napred pomenuti faktori bitno razlikuju kod osoba sa različitim morfološkim sklopom lica, cilj ovog rada bio je da utvrdimo, da li se dimenzije kondilarnog nastavka, kao što su njegova visina, visina glave mandibule, širina glave i vrata mandibule, kao i visina ramusa, značajno razlikuju kod osoba sa mandibularnim prognatizmom u odnosu na eugnate osobe i da li je to uslovljeno stepenom ispoljenosti anomalije.

Metode

Ispitivanje je izvršeno na ukupno 60 osoba muškog pola, starosti 18–30 godina, koji prethodno nisu bili ortodontski lečeni. Studijsku grupu sačinjavalo je 30 osoba sa mandibularnim prognatizmom, dok je kontrolnu grupu sačinjavalo 30 eugnatih osoba (eugnate osobe su one osobe koje po ortodontski važećim kriterijumima imaju harmoničan izgled lica).

Ortodontska diferencijacija grupa obavljena je na osnovu sledećih parametara koji su u studijskoj grupi imali sledeće vrednosti: ugao mandibularnog prognatizma (SNB) $\geq 80^\circ$, ugao sagitalnog odnosa vilica (ANB) $\leq 0^\circ$, gonijalni ugao (Go) $\geq 130^\circ$ i zbir uglova Bjorkovog poligona $\geq 396^\circ$; u kontrolnoj grupi ispitanici su imali sledeće vrednosti istih parametara: SNB $\leq 80^\circ$, ANB = 0–4, Go $\leq 130^\circ$ i zbir uglova Bjorkovog poligona $\leq 396^\circ$.

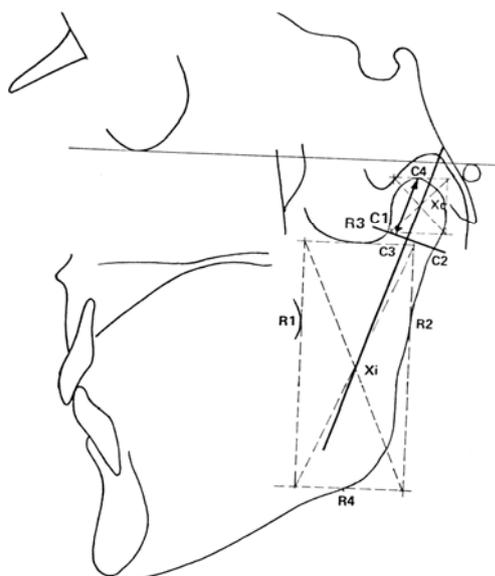
Svakom ispitaniku učinjen je profilni telerendgenski snimak glave sa rastojanja od 1,5 m i glavom fiksiranom u kefalostat (aparatus marke Siemens, jačina struje 16 mA, napon 64 kV, ekspanza 1 sec).

Analizi telerendgenskih snimaka prethodilo je prenošenje odgovarajućih struktura na paus papir fiksiran za film. Potom su označene orijentacione tačke i ravni koje će se koristiti u analizama određenih angularnih i linearnih dimenzija. Na osnovu orijentacionih tačaka i ravni mereni su i analizirani sledeći angularni parametri koji predstavljaju stepen ispoljenosti anomalije i na osnovu kojih je izvršena ortodontska diferencijacija grupa: SNB, ANB, ugao vertikalnih međuviličnih odnosa (B) (ugao koji grade osnovna ravan maksile i osnovna ravan mandibule), mandibularni ili gonijalni ugao (Go) (ugao koga koga grade korpus i ramus mandibule), ugao turskog sedla (NSAr), artikularni ugao (SArGo) i Bjorkov poligon (zbir tri ugla NSAr, SArGo i Go).

Utvrđivane su sledeće vrednosti dimenzija kondilarnog nastavka: visina kondilarnog nastavka (Vk), visina glave mandibule (Vg), širina glave mandibule (Šg), širina vrata mandibule (Šv), visina ramusa mandibule bez kondilarnog nastavka (R) i ukupna visina ramusa (Vk+R).

Da bi se ova merenja sprovedla prethodno je trebalo odrediti ravan koja prolazi kroz tačke koje predstavljaju centar ramusa (Xi) i centar glave mandibule (Xc) (slika 1).

Centar ramusa određuje se po Rikecovoju metodi, tako što se konstruiše pravougaonik koji ograničava ramus. Kraće stranice ovog pravougaonika paralelne su sa frankfurtskom horizontalom, a duže su upravne na istu. U preseku dijagonala ovog pravougaonika nalazi se tačka Xi koja predstavlja centar ramusa.



Sl. 1 – Određivanje tačke Xc

Prva normala (prva duža stranica ovog pravougaonika) povlači se iz tačke R1 koja predstavlja najudubljenije mesto na konturi prednje strane ramusa. Tačka R2 nalazi se na konturi zadnje strane ramusa, a na istom rastojanju od frankfurtske horizontale kao i tačka R1 i iz nje se povlači druga normala na frankfurtsku horizontalu (druga duža stranica ovog pravougaonika). Gornja kraća stranica paralelna je sa frankfurtskom horizontalom i prolazi kroz tačku R3 koja predstavlja najudubljenije mesto incizure mandibule. Spuštanjem normale iz tačke R3 na konturu donje ivice korpusa mandibule dobija se tačka R4 koja određuje donju kraću stranicu ovog pravougaonika.

Analogno Rikecovoj konstrukciji pravougaonika za određivanje centra ramusa, u ovoj analizi koristili smo sledeću metodu za određivanje centra glave mandibule (tačke Xc): konstruisan je pravougaonik u čijim okvirima se nalazi glava mandibule, a u preseku dijagonala ovog pravougaonika nalazi se tačka Xc (slika 1).

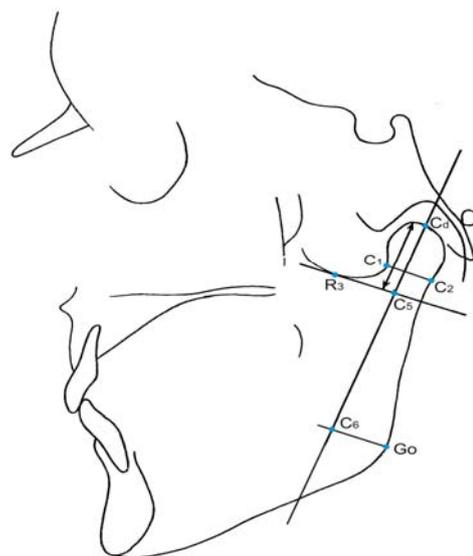
Osnovu ovog pravougaonika predstavlja ravan paralelna sa frankfurtskom horizontalom, koja prolazi kroz najudubljeniju tačku na vratu mandibule C1. Preostale tri stranice pravougaonika konstruišu se tako da predstavljaju tangente prednje, zadnje i gornje strane glave mandibule.

Spajanjem tačaka Xi i Xc dobija se ravan koja prolazi kroz centar ramusa i centar glave mandibule.

Njena uloga je da pomogne u konstrukciji zadnje tačke vrata mandibule, koja uglavnom nije jasno uočljiva, tako što se iz već poznate tačke C1 povlači normala na ravan Xi-Xc i tako dobija tačka C2 na konturi zadnje ivice ramusa. Spajanjem tačaka C1 i C2 dobija se ravan koja prolazi kroz vrat mandibule.

U daljem postupku rada određene su dimenzije kondilarnog nastavka (slika 2): širina vrata mandibule predstavlja rastojanje između tačaka C1 i C2 (Šv), visina glave mandibule predstavljen je normalnim rastojanjem između tačke Cd i ravni C1-C2 (Vg), visina kondila (Vk) predstavljen je

rastojanjem između tačke C5 (normalna projekcija tačke R3 na ravan Xi-Xc) i tačke Cd, širina glave mandibule predstavljena je kao najveći antero-posteriorni dijametar glave mandibule paralelan sa linijom C1-C2 (Šg), visina ramusa mandibule bez kondilarnog nastavka predstavljena je rastojanjem između normalne projekcije tačke R3 na ravan Xc-Xi (R)(tačka C5) i normalne projekcije tačke Go na ravan Xc-Xi (tačka C6) i ukupna visina ramusa predstavlja prost zbir pomenuta dva parametra (Vk+R).



Sl. 2 – Određivanje dimenzija kondilarnog nastavka

Statističkom obradom podataka dobijeni su osnovni deskriptivni statistički pokazatelji za svaki izmereni parametar i za obe grupe. Utvrđivanje statističke značajnosti dobijenih razlika između grupa izvršeno je primenom Studentovog *t* testa sa nivoom pouzdanosti od 5% ($p < 0,05$). Za svaki parametar je određena distribucija ispitanika prema srednjim vrednostima izmerenim za eugnat. Ispitivanje međusobne zavisnosti parametara testirano je utvrđivanjem postojanja koeficijenta korelacije po Pearsonu.

Rezultati

Rezultate našeg istraživanja prikazali smo tabelarno. Kao najznačajnije komponente ispitivanja istakli smo one koji su se pokazali najbitnijim u proceni mandibularnog prognatizma.

Prosečna Vk kod eugnatih osoba iznosila je $23,87 \pm 3,48$ mm, dok je kod osoba sa mandibularnim prognatizmom bila statistički značajno veća $28,35 \pm 3,88$ mm (tabela 1). Kada se analizira distribucija ispitanika prema srednjoj vrednosti Vk izmerenoj za eugnat ($23,87$ mm), vrednosti Vk veće od referentnih ima 86,7% ispitanika iz studijske grupe (tabela 2).

Između eugnatih osoba i onih sa mandibularnim prognatizmom nisu ustanovljene statistički značajne razlike za srednju vrednost Vg. U kontrolnoj grupi srednja vrednost ovog parametra iznosila je $12,78 \pm 1,86$ mm, dok je u studijskoj grupi bila $13,55 \pm 3,43$ mm (tabela 1).

Tabela 1

Prosečne vrednosti i standardne devijacije parametara koji predstavljaju dimenzije kondilarnog nastavka kod ispitivanih grupa i značajnost njihovih razlika

Parametri	Kontrolna grupa ($\bar{x} \pm SD$)	Studijska grupa ($\bar{x} \pm SD$)	<i>P</i>
Visina kondilarnog nastavka (Vk) (mm)	23,87±3,48	28,35 ±3,88	< 0,01
Visina glave mandibule (Vg) (mm)	12,78±1,86	13,55±3,43	> 0,05
Širina glave mandibule (Šg) (mm)	13,38±1,55	11,48±1,32	< 0,01
Širina vrata mandibule (Šv) (mm)	11,63±1,21	9,78±1,20	< 0,01
Visina ramusa mandibule bez kondilarnog nastavka (R) (mm)	40,88±4,79	37,00±3,41	< 0,01
Ukupna visina ramusa (Vk+R) (mm)	64,95±4,47	65,35±4,02	> 0,05

U kontrolnoj grupi srednja vrednost Šg iznosila je 13,38±1,55 mm dok je u studijskoj grupi bila statistički značajno manja i iznosila je 11,48±1,32 mm (tabela 1). Kada se analizira distribucija ispitanika prema srednjoj vrednosti Šg

Srednja vrednost R u kontrolnoj grupi bila je 40,88±4,79 mm, dok je u studijskoj grupi izmerena statistički značajno manja vrednost 37,00±3,41 mm (tabela 1). Kada se analizira distribucija ispitanika prema srednjoj vrednosti R

Tabela 2

Distribucija ispitanika prema srednjoj vrednosti visine kondilarnog nastavka izmerenoj za eugrate

Visina kondilarnog nastavka (mm)	< 23,87	= 23,87	> 23,87
Studijska grupa (%)	4/30 (13,3)	0/30 (0,0)	26/30 (86,7)
Kontrolna grupa (%)	14/30 (46,7)	0/30 (0,0)	16/30 (53,3)

izmerenoj za eugrate (13,38 mm), u studijskoj grupi skoro svi ispitanici, njih 29 (96,7%), imali su vrednosti širine glave manje od referentne (tabela 3).

Merenjem Šv došli smo do rezultata koji je pokazao da je ona bila značajno smanjena u studijskoj grupi, u kojoj je prosečno iznosila 9,78±1,20 mm u odnosu na kontrolnu grupu, u kojoj su ove vrednosti bile 11,63±1,21 mm (tabela 1). Kada se analizira distribucija ispitanika prema srednjoj vrednosti Šv izmerenoj za eugrate (11,63 mm), u studijskoj grupi skoro svi ispitanici, njih 28 (93,3%), imali su vrednosti širine vrata mandibule manje od referentne (tabela 4).

izmerenoj za eugrate (40,88 mm), u studijskoj grupi skoro svi ispitanici, njih 28 (93,3%), imali su vrednosti visine ramusa mandibule bez kondilarnog nastavka, manje od referentne (tabela 5).

Prosečne vrednosti Vk+R između grupa nisu pokazale statistički značajne razlike. U kontrolnoj grupi vrednost ovog parametra iznosila je 64,95±4,47 mm, dok je u studijskoj grupi bila 65,35±4,02 mm (tabela 1).

Izračunata razlika odnosa prosečnih vrednosti visine kondilarnog nastavka i ukupne visine ramusa između grupa [Vk/(Vk+R)] pokazala je visoku statističku značajnost (tabela 6).

Tabela 3

Distribucija ispitanika prema srednjoj vrednosti širine glave mandibule izmerenoj za eugrate

Širina glave mandibule (mm)	< 13,38	= 13,38	> 13,38
Studijska grupa (%)	29/30 (96,7)	0/30 (0,0)	1/30 (3,3)
Kontrolna grupa (%)	13/30 (43,3)	0/30 (0,0)	17/30 (56,7)

Tabela 4

Distribucija ispitanika prema srednjoj vrednosti širine vrata mandibule izmerenoj za eugrate

Širina vrata mandibule (mm)	< 11,63	= 11,63	> 11,63
Studijska grupa (%)	28/30 (93,3)	0/30 (0,0)	2/30 (6,7)
Kontrolna grupa (%)	18/30 (60,0)	0/30 (0,0)	12/30 (40,0)

Tabela 5

Distribucija ispitanika prema srednjoj vrednosti visine ramusa mandibule bez kondilarnog nastavka izmerenoj za eugrate

Visina ramusa mandibule bez kondilarnog nastavka (mm)	< 40,88	= 40,88	> 40,88
Studijska grupa (%)	28/30 (93,3)	0/30 (0,0)	2/30 (6,7)
Kontrolna grupa (%)	16/30 (53,3)	0/30 (0,0)	14/30 (46,7)

Prosečne vrednosti indeksa Šg/Šv nisu se značajno razlikovale između grupa (tabela 6).

U studijskoj grupi nije bilo značajnih korelacija između izmerenih parametara kao što su: visina kondilarnog nastavka, visina glave mandibule, širina glave mandibule, širina vrata mandibule, visina ramusa bez kondilarnog na-

Diskusija

Rezultati ove studije pokazali su da je visina kondilarnog nastavka kod osoba sa mandibularnim prognatizmom statistički značajno veća nego kod eugnatih.

Tabela 6
Indeksne vrednosti i statistička značajnost njihovih razlika između ispitivanih grupa

Indeks	Studijska grupa ($\bar{x} \pm SD$)	Kontrolna grupa ($\bar{x} \pm SD$)	<i>p</i>
Vk / Vk + R	0,44±0,05	0,37±0,05	< 0,01
Šg / Šv	1,18±0,11	1,16±0,16	> 0,05

Vk – visina kondilarnog nastavka; Vk + R – ukupna visina ramusa;
Šg – širina glave mandibule; Šv – širina vrata mandibule

stavka i ukupna visina ramusa, sa jedne strane, i pokazivanja ispoljenosti mandibularnog prognatizma (uglova SNB, ANB, Go, B i Bjorkovog poligona), sa druge strane (tabela 7).

Ovu dimenziju merili su mnogi autori^{4,5,7}. Metode i ciljevi svih tih merenja su bili bitno različiti, tako da ih nije moguće striktno porediti.

Tabela 7

Korelacija dimenzija kondilarnog nastavka i parametara koji pokazuju stepen ispoljenosti mandibularnog prognatizma

	SNB	ANB	Go	Bjork	B	Vk	Vg	Šg	Šv	R	Vk+R
SNB	/		-0,425 0,019	-0,393 0,032							
ANB		/									
Go	-0,425 0,019		/								
Bjork	-0,393 0,032			/							
B					/						
Vk						/		0,488 0,006	0,459 0,011	-0,395 0,031	0,629 0,000
Vg							/	0,455 0,012			
Šg						0,488 0,006	0,455 0,012	/	0,674 0,000		0,613 0,000
Šv						0,459 0,011		0,674 0,000	/		0,592 0,001
R						-0,395 0,031				/	0,465 0,010
Vk+R						0,629 0,000		0,613 0,000	0,592 0,001	0,465 0,010	/

SNB – ugao mandibularnog prognatizma; ANB – ugao sagitalnog odnosa vilica; Go – gonijalni ugao; Bjork – zbir uglova Bjorkovog poligona; B – ugao vertikalnih međuviličnih odnosa; Vk – visina kondilarnog nastavka; Vg – visina glave mandibule; Šg – širina glave mandibule; Šv – širina vrata mandibule; R – visina ramusa mandibule bez kondilarnog nastavka; Vk+R – ukupna visina ramusa

Visina kondilarnog nastavka bila je u pozitivnoj korelaciji sa širinom glave, širinom vrata i ukupnom visinom ramusa, a u negativnoj sa visinom ramusa bez kondilarnog nastavka. Visina glave kondilarnog nastavka bila je u pozitivnoj korelaciji sa širinom glave mandibule. Širina glave bila je u pozitivnoj korelaciji sa širinom vrata i ukupnom visinom ramusa (tabela 7).

Akahane i sar.⁵ merili su visinu vrata i glave kondilarnog nastavka odvojeno i pronašli da je visina vrata povećana kod osoba sa mandibularnim prognatizmom. To se slaže sa našim rezultatima, pri čemu smo mi indirektno zaključili da je visina vrata značajno povećana. Mereći ukupnu visinu kondila i visinu glave mandibule, pronašli smo da je ukupna visina kondila značajno povećana, dok visina glave nije zna-

čajno izmenjena kod mandibularnog prognatizma. Nameće se činjenica da se najveće promene odigravaju u predelu vrata u smislu njegovog izduženja.

Ueki i sar.⁷, sa druge strane, nisu pronašli statistički značajne razlike u visini kondilarnog nastavka između mandibularnog prognatizma sa i bez asimetrije lica, ali su zabeležili bitne razlike između leve i desne strane kod grupe sa asimetrijama. Na strani suprotnoj onoj na koju vilica devira kondilarni nastavak bio je duži.

Katsavrias i Halazonetis⁴ poredili su dužinu kondilarnog nastavka između osoba sa mandibularnim prognatizmom i mandibularnim retrognatizmom. Oni sa mandibularnim prognatizmom imali su značajno duži kondilarni nastavak. Ukoliko posmatramo eugenate kao sredinu između pomenute dve krajnosti, onda i za ove rezultate možemo reći da korelišu sa našima.

Visina glave kondilarnog nastavka kod osoba sa mandibularnim prognatizmom prema rezultatima ove studije bila je nešto veća nego kod eugnatih, ali ta razlika nije bila statistički značajna, bez obzira na činjenicu da je ona zglobna površina, pa su se na njoj očekivale najveće promene nastale u zavisnosti od različitih malokluzija^{3,5,7}.

Akahane i sar.⁵ ustanovili su razlike u visini glave kondilarnog nastavka između leve i desne strane, dok značajnih razlika između osoba sa mandibularnim prognatizmom i eugnatih nije bilo. Kod osoba sa asimetrijama lica ova dimenzija bila je manja na strani na koju vilica devira.

Ueki i sar.⁷, takođe, nisu pronašli značajne razlike između osoba sa asimetrijama lica i onih bez njih za ovaj parametar.

Kamysheva i Anikienko³ su pronašli pozitivnu korelacijsku vezu između visine glave kondilarnog nastavka i visine zglobne jame sa jedne strane i prednje visine lica, zadnje visine lica, dužine korpusa mandibule i visine ramusa sa druge strane.

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je širina glave kondilarnog nastavka statistički značajno manja kod osoba sa mandibularnim prognatizmom u odnosu na eugenate.

U brojnim studijama o obliku TMZ kod osoba sa različitim ortodontskim anomalijama autori su se veoma često bavili i ispitivanjem širine glave kondilarnog nastavka^{3,5,6,7,16}. Cohlima i sar.⁶ pronašli su smanjenje pomenute dimenzije kod ženskog pola u odnosu na muški, starijih osoba u odnosu na mlađe i kod osoba sa mandibularnim prognatizmom, što je potvrdila i naša studija, a zbog čega smo i mi u studiju uključili samo ispitanike muškog pola i mlađeg odraslog doba.

Akahane i sar.⁵, takođe, pronašli su smanjenu širinu kondilarnog nastavka kod osoba sa mandibularnim prognatizmom, kao i razliku u ovoj dimenziji između desne i leve strane kod osoba koji su uz mandibularni prognatizam imali i asimetriju lica.

Kamysheva i Anikienko³ zapazili su da širina glave kondilarnog nastavka pozitivno koreliše sa dužinom baze lobanje, dužinom korpusa maksile i uglom kranijalne baze. Ako prihvatimo ove korelacije, uz činjenicu da je više puta dokazano da je ugao kranijalne baze kod mandibularnog

prognatizma smanjen, dužina kranijalne baze, takođe, smanjena i korpus maksile smanjen, nameće se zaključak, koji se slaže sa našim rezultatima, da je i širina glave kondilarnog nastavka kod osoba sa mandibularnim prognatizmom smanjena¹⁷.

Seren i sar.¹⁶ ispitujući poziciju glave kondilarnog nastavka u zglobnoj jami kod odraslih osoba sa mandibularnim prognatizmom pronašli su da je mediolateralna širina glave značajno povećana, dok je anteroposteriorna širina smanjena, ali da to nije bilo statistički značajno.

Ueki i sar.⁷ nisu pronašli razlike u širini glave kondilarnog nastavka između osoba sa simetričnim i asimetričnim mandibularnim prognatizmom.

Mereći širinu vrata mandibule, kod osoba sa mandibularnim prognatizmom, dobili smo podatak da je ona kod ove malokluzije statistički visoko značajno smanjena. Važnost ovom podatku daje činjenica, da je vrat mandibule mesto njenog najmanjeg otpora, tako da smanjenje njegove širine kod osoba sa mandibularnim prognatizmom samo potencira tu činjenicu.

Ovaj deo kondilarnog nastavka nije u sastavu TMZ, pa je verovatno to razlog što nismo našli puno podataka o njegovim dimenzijama. Najčešće je opisivao ili zajedno sa kondilarnim nastavkom ili zajedno sa ramusom. Ribeiro i sar.¹⁸ koristeći kompjuterizovanu tomografiju merili su debljinu ramusa na različitim presecima i ustanovili da je u svim merenim presecima kod osoba sa mandibularnim prognatizmom debljina ramusa smanjena. U našem istraživanju na profilnim telerendgenskim snimcima konstatovano je značajno suženje ramusa kod iste anomalije. Ova dva rezultata međusobno se potenciraju i imaju sličan klinički značaj.

Budući da razlika odnosa prosečnih vrednosti Šg/Šv između studijske i kontrolne grupe nije statistički značajna, možemo smatrati da je kondilarni nastavak, osim što je izdužen, celom dužinom srazmerno sužen.

Mereći dimenzije ramusa mandibule koristili smo dva parametra: R i V_k+R. Ovakvo merenje ramusa sprovedeno je sa ciljem da pored prostih, numeričkih razlika ovih parametara između ispitivanih grupa, ustanovimo i njihove odnose.

Dužina ramusa bez kondilarnog nastavka bila je statistički značajno manja kod osoba sa mandibularnim prognatizmom, što, na prvi pogled, nije u skladu sa podacima jednog broja autora. Ukupna visina ramusa sa kondilarnim nastavkom, bila je nešto veća kod osoba sa mandibularnim prognatizmom, ali ta razlika nije bila statistički značajna.

Razlike između naših rezultata i rezultata drugih autora mogu se objasniti time što je većina autora merila samo visinu celog ramusa i dobijala podatak da je visina ramusa veća kod osoba sa mandibularnim prognatizmom^{5,7}. Osim toga, u mnogim radovima razlikovao se i odabir tačaka u odnosu na koje su merenja izvršena, jer granica između ramusa i korpusa mandibule nije jasno određena.

Naše istraživanje pokazalo je statistički značajno povećanje visine kondilarnog nastavka ($p < 0,01$), uz, takođe, statistički značajno smanjenje visine ramusa bez kondilarnog nastavka ($p < 0,01$). Prost zbir ova dva parametra, dao je treći, koji je pokazao povećanje ukupne visine ramusa kod osoba sa mandibularnim prognatizmom, ali bez statističke zna-

čajnosti. Ovo nam govori da je kod osoba sa mandibularnim prognatizmom, za povećanje ukupne visine ramusa najodgovorniji kondilarni rast, a ne samo povećanje gonijalnog ugla i vertikalnih dimenzija lica kako se to, uglavnom, mislilo. U prilog tome govori i odnos ova dva parametra ($Vk/Vk+R$), za koji smo našli da je bio statistički značajno veći kod osoba sa mandibularnim prognatizmom (0,44 vs 0,37; $p < 0,01$). Kod mandibularnog prognatizma 44% od ukupne visine ramusa čini kondilarni nastavak, dok je kod eugnatih to 37%.

Korelacija dimenzija kondilarnog nastavka sa jedne strane, i parametara koji govore o stepenu ispoljenosti mandibularnog prognatizma, sa druge strane, pokazala je da na veličinu promena u dimenzijama kondilarnog nastavka ne utiče stepen ispoljenosti mandibularnog prognatizma.

Zaključak

Kod osoba sa mandibularnim prognatizmom izmjenjene su morfološke osobine kondilarnog nastavka. Visina

kondilarnog nastavka kod ovih osoba značajno je veća nego kod eugnatih, dok visina glave mandibule nije značajno izmjenjena. Širine glave i vrata mandibule značajno i proporcionalno su smanjene. Sa druge strane, ukupna visina ramusa nije značajno izmjenjena dok je visina donjeg dela ramusa značajno smanjena. Nameće se zaključak da je kondilarni nastavak izdužen na račun skraćenja donjeg dela ramusa i da je pomenuto izduženje najizraženije u njegovom vratnom delu, koji je i inače centar njegovog najintenzivnijeg rasta.

U savremenoj ortodontici odavno su napušteni dijagnostički postupci zasnovani na šablonima i referentnim vrednostima. Uvedene su, uglavnom, deskriptivne i korelacione metode za svaku osobu ili grupu posebno. Kefalometrijska analiza je pomoćna, orjentaciona, ali jako važna dijagnostička metoda i sa tim u vezi, rezultati ove studije, kada se upotrebe sa drugim poznatim znacima mandibularnog prognatizma, mogu pomoći u diferencijalnoj dijagnozi.

L I T E R A T U R A

1. *Proffit WR, Fields HW, Sarver DM*, editors. Contemporary orthodontics. 2nd ed. St. Louis: Mosby – year book USA; 1993.
2. *Ricketts RM, Roth RH, Chacones SJ, Schllhof RJ, Engel GA*. Orthodontic diagnosis and planing. Vol. 1. Denver: Rocky Mountain Data systems; 1982.
3. *Kamyshva LI, Anikienko AA*. The comparative characteristics of the parameters of the temporomandibular joint and skull in children with bite anomalies. Stomatologija (Mosk) 1992; (2): 78–81. (Russian)
4. *Katsavrias EG, Halazonetis DJ*. Condyle and fossa shape in Class II and Class III skeletal patterns: a morphometric tomographic study. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2005; 128(3): 337–46.
5. *Akahane Y, Deguchi T, Hunt NP*. Morphology of the temporomandibular joint in skeletal class iii symmetrical and asymmetrical cases: a study by cephalometric laminography. J Orthod 2001; 28(2): 119–28.
6. *Coblmia JT, Ghosh J, Sinha PK, Nanda RS, Currier GF*. Tomographic assessment of temporomandibular joints in patients with malocclusion. Angle Orthod 1996; 66(1): 27–35.
7. *Ueki K, Nakagawa K, Takatsuka S, Shimada M, Marukawa K, Takazakura D*, et al. Temporomandibular joint morphology and disc position in skeletal class III patients. J Craniomaxillofac Surg 2000; 28(6): 362–8.
8. *Zhou D, Hu M, Liang D, Zhao G, Liu A*. Relationship between fossa-condylar position, meniscus position, and morphologic change in patients with Class II and III malocclusion. Chin J Dent Res 1999; 2(1): 45–9.
9. *Solberg WK, Bibb CA, Nordström BB, Hansson TL*. Malocclusion associated with temporomandibular joint changes in young adults at autopsy. Am J Orthod 1986; 89(4): 326–30.
10. *Kikuchi K, Takeuchi S, Tanaka E, Shibaguchi T, Tanne K*. Association between condylar position, joint morphology and craniofacial morphology in orthodontic patients without temporomandibular joint disorders. J Oral Rehabil 2003; 30(11): 1070–5.
11. *Gökalp H*. Magnetic resonance imaging assessment of positional relationship between the disk and condyle in asymptomatic young adult mandibular prognathism. Angle Orthod 2003; 73(5): 550–5.
12. *Fernández Sanromán J, Gómez González JM, del Hoyo JA*. Relationship between condylar position, dentofacial deformity and temporomandibular joint dysfunction: an MRI and CT prospective study. J Craniomaxillofac Surg 1998; 26(1): 35–42.
13. *Kurita H, Koike T, Narikawa J, Nakatsuka A, Kobayashi H, Kurashina K*. Relationship between alteration of horizontal size and bony morphological change in the mandibular condyle. Dentomaxillofac Radiol 2003; 32(6): 355–8.
14. *Katsavrias EG*. Morphology of the temporomandibular joint in subjects with Class II Division 2 malocclusions. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2006; 129(4): 470–8.
15. *Burke G, Major P, Glover K, Prasad N*. Correlations between condylar characteristics and facial morphology in Class II pre-adolescent patients. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1998; 114(3): 328–36.
16. *Seren E, Akan H, Toller MO, Akyar S*. An evaluation of the condylar position of the temporomandibular joint by computerized tomography in Class III malocclusions: a preliminary study. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1994; 105(5): 483–8.
17. *Mouakeb M*. Cephalometric evaluation of craniofacial pattern of Syrian children with Class III malocclusion. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2001; 119(6): 640–9.
18. *Ribeiro DP, Gandelmann IH, Medeiros PJ*. Comparison of mandibular rami width in patients with prognathism and retrognathia. J Oral Maxillofac Surg 2006; 64(10): 1506–9.

Rad je primljen 21. II 2008.



ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

ВОЈНОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЈА

Црнотравска 17, 11040 Београд, Србија

Тел/факс: +381 11 2669689

vmaini1@eunet.yu

vmaini2@eunet.yu

Позив на рекламирање у 2008. години

У прилици смо да вам понудимо могућност оглашавања и рекламирања производа и услуга у часопису „Војносанитетски преглед“ (ВСП). То је сигурно најбољи вид и најзаступљенији начин упознавања евентуалних корисника са вашим услугама и производима.

Часопис „Војносанитетски преглед“, званични орган лекара и фармацеута Војске Србије, научно-стручног је карактера и објављује радове из свих области биомедицине и фармације. Радове равноправно објављују стручњаци из војних и цивилних установа и из иностранства. Штампана 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: *Science Citation Index Expanded (SCIE) Index Medicus (Medline)*, *Excerpta Medica (EMBASE)*, *EBSCO* (преко ове базе ВСП је *on line* доступан од 2002. године у *pdf* формату) и *Biomedicina Serbica*.

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

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

За сва објашњења, упутства и понуде заинтересовани контактирају редакцију часописа „Војносанитетски преглед“. Средства се уплаћују на жиро рачун код Управе јавних плаћања у Београду број: 840-941621-02 **ВМА (за Војносанитетски преглед или за ВСП), ПИБ 102116082**. Уплатницу (доказ о уплати) доставити лично или поштом (писмом, факсом, *e-mail*-ом) на адресу: Војносанитетски преглед, Црнотравска 17, 11000 Београд; тел/факс: 011 2669 689, *e-mail*: vmaini1@eunet.yu или vmaini2@eunet.yu



Efekat primene kiseonika na visinu kapnije kod bolesnika sa pogoršanjem hronične respiratorne insuficijencije

The influence of oxygenotherapy on the hypercapnia in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Zorica Lazić, Ivan Čekerevac, Ljiljana Novković, Vojislav Čupurdija

Klinički centar, Centar za plućne bolesti, Interna klinika, Kragujevac

Apstrakt

Uvod/Cilj. Primena kiseonika spada u red neophodnih terapijskih mera koje se preduzimaju u lečenju teške hronične respiratorne insuficijencije (HRI), posebno u fazama njenog akutnog pogoršanja. Opasnost koja se pri ovoj terapiji javlja jeste nepredvidiv porast ugljen-dioksida u krvi, razvoj karbonarkeoze, respiratorne acidoze i kome. Cilj rada bio je da pokaže uticaj primene kiseonika na promenu parcijalnog pritiska ugljen-dioksida (PaCO_2) u arterijskoj krvi. **Metode.** Ukupno je posmatrano 93 bolesnika kod 104 prijema zbog akutnog pogoršanja HRI. Najveći broj bolesnika (89,4%) imao je hroničnu opstruktivnu bolest pluća (HOBP), dok je učestće drugih tipova oštećenja bilo znatno manje. Efekat oksigenacije kontrolisan je merenjem parcijalnog pritiska kiseonika (PaO_2) i PaCO_2 u uzorcima arterijske krvi. Za analizu uticaja oksigenoterapije na visinu kapnije uzimane su najveće vrednosti promena PaCO_2 iz ovih merenja, uključujući pripadajući PaO_2 iz iste analize krvi. **Rezultati.** Posmatrajući grupu ispitivanih u celini, primena kiseonika dovela je do porasta PaO_2 , ali, takođe, i do porasta PaCO_2 . Prosečno povećanje PaO_2 za celu grupu ispitanika iznosilo je 2,42 kPa, a PaCO_2 1,69 kPa. Nije utvrđena povezanost između početnih vrednosti PaO_2 i PaCO_2 sa promenama PaCO_2 u toku primene kiseonika. Takođe, nije pokazana povezanost između proizvedenog porasta PaO_2 i promena PaCO_2 u toku ove terapije. **Zaključak.** Kontrolisana primena kiseonika kod bolesnika s teškom respiratornom insuficijencijom u velikoj meri smanjuje rizik od nepoželjnog porasta PaCO_2 , ali ga ne isključuje sasvim. Početne vrednosti PaO_2 i PaCO_2 nisu pouzdani pokazatelji načina reagovanja bolesnika na primenu kiseonika.

Ključne reči:

pluća, opstruktivne bolesti, hronične; lečenje inhalacijom kiseonika; hiperkapnija.

Abstract

Background/Aim. Oxygen therapy is a necessary therapeutic method in treatment of severe chronic respiratory failure (CRF), especially in phases of acute worsening. Risks which are to be taken into consideration during this therapy are: unpredictable increase of carbon dioxide in blood, carbonarcosis, respiratory acidosis and coma. The aim of this study was to show the influence of oxygen therapy on changes of arterial blood carbon dioxide partial pressure. **Methods.** The study included 93 patients in 104 admittances to the hospital due to acute exacerbation of CFR. The majority of the patients (89.4%) had chronic obstructive pulmonary disease (COPD), while other causes of respiratory failure were less common. The effect of oxygenation was controlled through measurement of PaO_2 and PaCO_2 in arterial blood samples. To analyse the influence of oxygen therapy on levels of carbon dioxide, greatest values of change of PaO_2 and PaCO_2 values from these measurements, including corresponding PaO_2 values from the same blood analysis were taken. **Results.** The obtained results show that oxygen therapy led to the increase of PaO_2 but also to the increase of PaCO_2 . The average increase of PaO_2 for the whole group of patients was 2.42 kPa, and the average increase of PaCO_2 was 1.69 kPa. There was no correlation between the initial values of PaO_2 and PaCO_2 and changes of PaCO_2 during the oxygen therapy. Also, no correlation between the produced increase in PaO_2 and change in PaCO_2 during this therapy was found. **Conclusion.** Controlled oxygen therapy in patients with severe respiratory failure greatly reduces the risk of unwanted increase of PaCO_2 , but does not exclude it completely. The initial values of PaO_2 and PaCO_2 are not reliable parameters which could predict the response to oxygen therapy.

Key words:

pulmonary disease, chronic obstructive; oxygen inhalation therapy; hypercapnia.

Uvod

Primena kiseonika spada u red neophodnih terapijskih mera koje se preduzimaju u lečenju teške hronične respiratorne insuficijencije (HRI), posebno u fazama njenog akut-

nog pogoršanja. Opasnost koja se pri ovoj terapiji javlja jeste nepredvidiv porast ugljen-dioksida u krvi, razvoj karbonarkeoze, respiratorne acidoze i kome¹⁻³. Kod dobro kontrolisane oksigenoterapije ova opasnost smanjena je u znatnoj meri, ali nije sasvim izbegnuta⁴.

Cilj ovog rada bio je da se ispita uticaj primene kiseonika na parcijalni pritisak ugljen-dioksida u arterijskoj krvi (PaCO_2).

Metode

Posmatrano je ukupno 93 bolesnika kod 104 prijema zbog akutnog pogoršanja HRI. Kiseonik je primenjivan putem binazalne sonde ili nazofaringealnog katetera sa protokom 0,5–3 l/min. Efekat oksigenacije kontrolisan je merenjem parcijalnog pritiska kiseonika (PaO_2) i PaCO_2 u uzorcima arterijske krvi pomoću aparata Gem Premier 3000. Kontrole su vršene češće prvih dana lečenja, a broj kontrola zavisio je od kliničke procene stanja oksigenacije i od pojave simptoma koji su ukazivali na porast kapnije. Za analizu uticaja oksigenoterapije na visinu kapnije uzimane su najveće vrednosti promena PaCO_2 iz ovih merenja, uključujući pripadajući PaO_2 iz iste analize krvi. Za ispitivanje povezanosti između praćenih parametara korišćen je koeficijent linearne korelacije.

Rezultati

Prosečna starost bolesnika iznosila je $60,8 \pm 9,0$ godina. Etiološka zastupljenost pojedinih bolesti pluća prikazana je u tabeli 1. Najveći broj bolesnika (89,4%) imao je hroničnu opstruktivnu bolest pluća (HOBP), dok su drugi uzroci HRI bili zastupljeni u manjem procentu (tabela 1).

Tabela 1
Etiologija hronične respiratorne insuficijencije (HRI) u posmatranoj grupi bolesnika

Uzrok HRI	n	(%)
Hronična opstruktivna bolesti pluća	79	76,0
Hronična opstruktivna bolest pluća + fibroza*	14	13,4
Fibroza*	5	4,8
Kifoskolioza	6	5,8
Ukupno	100	100

*fibroza podrazumeva prisustvo obimnih fibroznih lezija pluća posttuberkuloznog ili drugog porekla

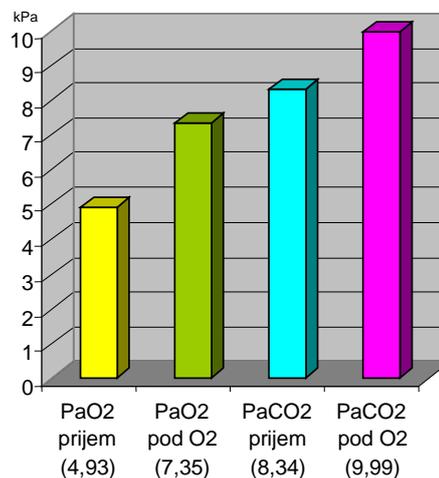
Stepen težine respiratorne insuficijencije u ovoj grupi bolesnika prikazan je kroz vrednosti PaO_2 i PaCO_2 izmerenih na prijemu i nakon sprovedenog lečenja (tabela 2). Uočljivo je da se radi o bolesnicima sa teškom hipoksemijom, od kojih je najveći broj imao hiperkapniju različitog stepena težine.

Posmatrajući grupu ispitivanih u celini, primena kiseonika dovela je do porasta PaO_2 , ali, takođe, i do porasta PaCO_2 . Na slici 1 prikazan je prosečni porast PaO_2 i PaCO_2 u toku oksigenoterapije u odnosu na inicijalne vrednosti zabeležene na prijemu. Prosečno povećanje PaO_2 za celu grupu ispitanika iznosilo je 2,42 kPa ili 18,2 mmHg, a PaCO_2 1,69 kPa, odnosno 12,7 mmHg.

Ispitivanje korelativnosti nije pokazalo nikakvu povezanost između početnih vrednosti PaO_2 i PaCO_2 sa promenama PaCO_2 u toku primene kiseonika. Takođe, nije pokazana povezanost između proizvedenog porasta PaO_2 i promena PaCO_2 u toku ove terapije (tabela 3).

Tabela 2
Prosečne vrednosti arterijskih gasova kod posmatranih bolesnika

Prosečne vrednosti parcijalnog pritiska O_2 i CO_2	Pri prijemu	Nakon lečenja
PaO_2 (kPa)	4,9 (2,6–6,9)	7,2 (5,1–9,9)
PaCO_2 (kPa)	8,3 (16,0–5,3)	7,5 (10,4–5,1)



Sl. 1 – Vrednosti arterijskih gasova pri prijemu i u toku oksigenoterapije kod ispitivanih bolesnika

Tabela 3
Uticaj početnih vrednosti PaO_2 , PaCO_2 i porasta PaO_2 (ΔPaO_2)*, na promene PaCO_2 (ΔPaCO_2) u toku kontrolisane oksigenoterapije kod bolesnika sa hroničnom respiratornom insuficijencijom

Parametri	r
Inicijalni PaO_2	0,008
Inicijalni PaCO_2	-0,084
ΔPaO_2	-0,019

PaO_2 – parcijalni pritisak kiseonika

PaCO_2 – parcijalni pritisak ugljendioksida

Daljom analizom utvrđeno je da kod 18 bolesnika (17,3%) nije došlo do porasta kapnije ili je ona bila niža u toku primene kiseonika. Porast početnih vrednosti PaCO_2 zabeležen je kod preostalih 86 bolesnika (82,7%). U tabeli 4 prikazane su početne vrednosti PaO_2 i PaCO_2 u podgrupama sa različitim ΔPaCO_2 .

U prvoj podgrupi prikazani su bolesnici kod kojih je došlo do pada PaCO_2 , u drugoj podgrupi bolesnici sa povećanjem PaCO_2 do 10 mmHg koji su procentno najzastupljeniji (40,4%), u trećoj podgrupi bolesnici sa povećanjem PaCO_2 11–20 mmHg (24%) i u četvrtoj podgrupi bolesnici sa povećanjem PaCO_2 preko 20 mmHg (18,3%). Razlike u prosečnim početnim vrednostima parcijalnih pritisaka kiseonika i ugljen-dioksida u ovim podgrupama nisu statistički značajne. Najveći prosečni inicijalni PaCO_2 bio je u prvoj podgrupi, u kojoj je došlo do pada PaCO_2 u toku oksigenoterapije.

Tabela 4

Prosečne inicijalne vrednosti PaO₂ i PaCO₂ u podgrupama bolesnika sa različitim promenama PaCO₂ (Δ PaCO₂) u toku kontrolisane oksigenoterapije

Parametri	(ΔPaCO_2) (kPa)			
	≤ 0	0–1,33	1,34–2,66	$\geq 2,67$
Broj bolesnika [n (%)]	18 (17,3)	42 (40,4)	25 (24,0)	19 (18,3)
Inicijalni PaO ₂ (kPa)				
$\bar{x} \pm \text{SD}$	4,75 \pm 0,92	4,88 \pm 0,93	5,05 \pm 0,85	5,02 \pm 0,90
Inicijalni PaCO ₂ (kPa)				
$\bar{x} \pm \text{SD}$	9,11 \pm 2,36	8,28 \pm 1,34	7,93 \pm 1,22	8,13 \pm 2,14

Diskusija

Mehanizmi retencije CO₂ u toku oksigenoterapije nisu dovoljno izučeni. Uobičajeno mišljenje je da ova pojava nastaje usled slabljenja hipoksemične stimulacije perifernih hemoreceptora i smanjenja ukupne minutne i alveolne ventilacije¹. Drugi razlog porasta PaCO₂ mogao bi biti u vezi sa Haldaneovim efektom, tj. sa uvećanjem sadržaja oksihemoglobina koji kao jača kiselina od ugljene kiseline otpušta CO₂ vezan za hemoglobin (Hb) i na taj način uvećava PaCO₂ pri istoj količini CO₂ u krvi². Merenja minutne ventilacije i izračunavanja koja su vršili Aubier i sar.³ kod bolesnika sa HOBP, međutim, pokazala su da se, u mnogim slučajevima porast kapnije ne može objasniti samo sa ova dva mehanizma. Treći mehanizam koji mnogi autori uzimaju u obzir jeste izmena postojećeg odnosa ventilacija/perfuzija (VA/Q) u plućima pod dejstvom inhalacije kiseonika⁴. U hipoventilisanim zonama pluća alveolna hipoksija uzrokuje plućnu vazokonstrikciju i usmerava perfuziju na dobro ventilisane delove u kojima se pojačano uklanja ugljen-dioksid i na taj način delimično kompenzuje retencija ovog gasa u hipoventilisanim zonama. Kada se udiše vazduh obogaćen kiseonikom alveolna hipoksija se smanjuje, a time i vazokonstrikcija, pa se perfuzija jednim delom premešta iz područja dobre u područje loše eliminacije CO₂⁵.

Savremeno shvatanje retencije CO₂ tokom oksigenoterapije je da je ona posledica hipoventilacije i poremećaja VA/Q.

Robinson i sar.⁶ analizirajući uticaj oksigenoterapije na visinu kapnije, zaključili su da je ključni mehanizam nastanka hiperkapnije kod bolesnika sa HOBP smanjenje ukupne ventilacije, a ne redistribucija perfuzije uzrokovana smanjenjem hipoksične plućne vazokonstrikcije (HPV).

Neki autori smatraju da nekontrolisana primena kiseonika u kućnim uslovima, neposredno pre hospitalizacije bolesnika sa HOBP, može prouzrokovati iznenadnu i tešku, kiseonikom -indukovanu hipoventilaciju⁷. Sa druge strane, praćenjem bolesnika u stabilnoj fazi HOBP koji su bili na dugotrajnoj oksigenoterapiji, nije pokazano značajno povećanje PaCO₂⁸. To pokazuje da je sklonost ka retenciji CO₂ u toku oksigenoterapije više izražena kod bolesnika u egzacerbaciji bolesti nego u stabilnom stanju i da je

ona utoliko veća ukoliko je inicijalni PaO₂ niži, odnosno PaCO₂ viši.

Naši rezultati praćenja bolesnika sa HOBP nisu mogli sa većom izvesnošću da potvrde takva stanovišta. Najveći broj naših bolesnika bio je u egzacerbaciji bolesti sa veoma niskim vrednostima PaO₂ i različitim, uglavnom povišenim, inicijalnim PaCO₂. Statističkim testiranjem nije mogla biti utvrđena nikakva zakonitost veze između početnih vrednosti PaO₂, odnosno PaCO₂ i promena PaCO₂ u toku kontrolisane oksigenoterapije. Različitosť reagovanja na promenu O₂ mogla bi biti u vezi sa stanjem centralne kontrole ventilacije kod pojedinih bolesnika. U više studija pokazano je da bolesnici s dugotrajnom respiratornom insuficijencijom imaju često smanjenu osetljivost respiratornog centra (ventilacioni odgovor) na hipoksični stimulus, ali takođe i na porast PaCO₂⁹. Osim toga, poremećaj u neuronskom reagovanju može biti pod uticajem i drugih činioca, kao što su genetski uslovljena manja reaktivnost, miksedem, fokalne lezije mozga, lekovi koji izazivaju depresiju disanja i dr. Našli smo da nije bilo daljeg porasta PaCO₂ pod uticajem oksigenoterapije u grupi bolesnika sa najvišom početnom PaCO₂. Faktori odgovorni za hroničnu hiperkapniju su smanjeni maksimalni inspirirajmski (PE_{max}) i ekspirirajmski pritisak (P_{emax}) i snižen ventilacioni odgovor na hiperkapniju. Neki autori sugerišu da „blaga hiperkapnija“ može biti fiziološka adaptacija kod obolelih od HOBP, koja dovede do većeg preživljavanja, jer može da utiče na smanjenje disajnog rada¹⁰. Analiziranjem vrednosti PaCO₂ na početku i na kraju lečenja našli smo niže prosečne vrednosti PaCO₂ nakon oksigenoterapije. To se može objasniti padom PaCO₂ u grupi bolesnika sa početno najizraženijom hiperkapnijom kao i povećanjem alveolne ventilacije primenom različitih terpijskih modaliteta u pogoršanju hronične respiratorne insuficijencije (bronhodilatatori, sistemski glikokortikoidi, analeptici, antibiotici, diuretici).

Zaključak

Kontrolisana primena kiseonika kod bolesnika sa teškom respiratornom insuficijencijom ne isključuje rizik od nepoželjnog porasta PaCO₂. Početne vrednosti PaO₂ i PaCO₂ nisu pouzdani pokazatelji načina reagovanja bolesnika na primenu kiseonika.

L I T E R A T U R A

1. *Anttonen NR*. Hypoxemia and O₂ therapy. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126(4): 729–33.
2. *Sykes MK, McNicol MW, Campbell EJ*. Respiratory failure. 2nd ed. London: J. B. Lippincott; 1976.
3. *Aubier M, Murciano D, Milic-Emili J, Touaty E, Daghfous J, Pariente R*, et al. Effects of the administration of O₂ on ventilation and blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122(5): 747–54.
4. *Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R*. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60(11): 925–31.
5. *O'Donnell DE, Parker CM*. COPD exacerbations. 3: Pathophysiology. *Thorax* 2006; 61(4): 354–61.
6. *Robinson TD, Freiberg DB, Regnis JA, Young IH*. The role of hypoventilation and ventilation-perfusion redistribution in oxygen-induced hypercapnia during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(5): 1524–9.
7. *Durrington HJ, Flubacher M, Ramsay CF, Howard LS, Harrison BD*. Initial oxygen management in patients with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *QJM* 2005; 98(7): 499–504.
8. *New A*. Oxygen: kill or cure? Prehospital hyperoxia in the COPD patient. *Emerg Med J* 2006; 23(2): 144–6.
9. *Beasley R, McNaughton A, Robinson G*. New look at the oxyhaemoglobin dissociation curve. *Lancet* 2006; 367(9517): 1124–6.
10. *Foucher P, Baudouin N, Merati M, Pitard A, Bonniaud P, Reybet-Degat O*, et al. Relative survival analysis of 252 patients with COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 1998; 113(6): 1580–7.

Rad je primljen 21. II 2008.



Uticaj hijaluronidaze na raspodelu anestetika u retrobulbarnom prostoru nakon sub-Tenon anestezije

Impact of hyaluronidase on anesthetic distribution in retrobulbar region following sub-Tenon anesthesia

Maja Šurbatović*, Mirjana Kendrišić†, Miodrag Jevtić‡, Nikola Filipović‡, Nada Popović§, Zoran Slavković*

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za anesteziologiju i intenzivnu terapiju, ‡Uprava, Beograd; Bolnica Sremska Mitrovica, †Služba za anesteziju i reanimaciju, Sremska Mitrovica; Klinički centar Srbije, §Institut za anesteziologiju, Beograd

Apstrakt

Uvod/Cilj. Sub-Tenon blok danas se često koristi u očnoj hirurgiji zbog svoje sigurnosti i efikasnosti. Nakon sub-Tenon injekcije, deo lokalnog anestetika prodire u retrobulbarni prostor. Cilj studije bio je da se utvrdi da li povećanje količine hijaluronidaze dodate rastvoru lokalnog anestetika utiče na njegovu retrobulbarnu raspodelu. **Metode.** U ovoj eksperimentnoj studiji upotrebljeno je 40 glava svinjskih kadavera (80 bulbusa). Materijal je podeljen u četiri grupe (po 20 bulbusa) kojima je injicirano u sub-Tenon prostor 4,5 ml mešavine 2% lidokaina, 0,5% bupivakaina i 0,5 ml boje *Indian ink*. U rastvor lokalnog anestetika u tri grupe dodata je hijaluronidaza – 15 IU/ml, 75 IU/ml i 150 IU/ml. Kontrolnoj grupi nije dodata hijaluronidaza. Izdvojeni uzorci tkiva retrobulbarnih prostora obrađeni su standardnom patohistološkom analizom i kompjuterski, pomoću programa Adobe Photoshop® (Windows, USA). Retrobulbarni prostor podeljen je na osam zona pomoću četiri prave linije koje su se sekale u centru optičkog nerva. Ispitivano je prisustvo anestetika u mišićnom, masnom i nervnom tkivu svake zone. **Rezultati.** U mišićnom i masnom tkivu retrobulbarnog prostora prisustvo anestetika bilo je veće u inferomedijalnoj i superomedijalnoj regiji i ova razlika bila je visoko statistički značajna ($p < 0,01$). Raspodela u omotaču optičkog nerva bila je podjednaka u svim zonama. Hijaluronidaza utiče značajno na veće prisustvo anestetika u svim zonama (I–VIII) mišićnog tkiva. U masnom tkivu, u zonama udaljenim od mesta ubrizgavanja (I–IV zone), prisustvo anestetika povećava se značajno ($p < 0,05$) sa povećanjem količine hijaluronidaze. U omotaču optičkog nerva, prisustvo anestetika značajno je veće u svim zonama (I–VIII) u grupi koja je primila 150 IU/ml hijaluronidaze ($p < 0,01$). **Zaključak.** Lokalni anestetik prisutan je u retrobulbarnom prostoru nakon sub-Tenon bloka u svim ispitivanim zonama i njegova raspodela zavisna je od količine hijaluronidaze dodate rastvoru.

Ključne reči: anestezija, lokalna; oko; hijaluronidaza; svinje.

Abstract

Background/Aim. Sub-Tenon's block is nowadays commonly used in ophthalmic surgery because of its safety and efficacy. The aim of this study was to investigate the distribution of the anaesthetic solution with different amounts of hyaluronidase in the retrobulbar space, following an injection into the Sub-Tenon's space. **Methods.** In this experimental study, 40 pig cadaver heads were used (80 eyeballs). The material was divided into four groups (of 20 eyeballs each). Each group was administered 4.5 ml of a mixture of 2% lignocaine, 0.5% bupivacaine, and 0.5 ml of Indian ink, with different amounts of hyaluronidase – 15 IU/ml, 75 IU/ml, 150 IU/ml, except the control one. Samples of retrobulbar tissue were analysed using the standard histopathological procedure. After that, they were also analysed using the Adobe Photoshop program® (Windows, USA). The retrobulbar space was divided into eight zones by four perpendicular lines, which crossed in the centre of the optic nerve. The presence of ink in fat and muscle tissues and in the sheath of the optic nerve was observed. **Results.** The presence of the local anaesthetic solution was significantly higher in inferonasal and superonasal quadrants of the fat and muscle tissues ($p < 0.01$). The distribution in optic nerve sheath is similar in each quadrant. Distribution of local anaesthetic in each zone of the muscle tissue (I–VIII) was strongly influenced by the amount of hyaluronidase added. In the fat tissue, the distribution of local anaesthetic under the influence of hyaluronidase was significantly higher ($p < 0.05$) in the areas which were distant from the place of injection (I–IV). The distribution in the optic nerve sheath is significantly higher ($p < 0.01$) in the group with 150 IU/ml of hyaluronidase. **Conclusions.** Following a sub-Tenon block local anaesthetic was present in the retrobulbar space in a high percentage of the cases. The presence of local anaesthetic solution in retrobulbar space depends on the amount of hyaluronidase previously added to the local anaesthetic.

Key words: anesthesia, local; eye; hyaluronoglucosaminidase; swine

Uvod

Regionalna anestezija danas se široko primenjuje u oftalmološkim procedurama¹. Razlozi za njenu veliku popularnost u hirurgiji oka su jednostavno izvođenje, niska cena i minimalan broj kontraindikacija, s obzirom da su većina oftalmoloških bolesnika poodmaklog životnog doba i sa brojnim pratećim oboljenjima^{2,3}. Regionalne tehnike primenjene su u XIX veku, pre ekspanzije opšte anestezije⁴. Napuštene su zbog velikog broja komplikacija, koje su bile posledica toksičnosti lokalnih anestetika, perforacije bulbusa ili povrede optičkog živca i oftalmičke arterije. U poslednjoj deceniji XX veka, regionalna anestezija postaje ponovo popularna u oftalmologiji⁵. Toj promeni doprinelo je uvođenje minimalno invazivne hirurgije, prvenstveno uvođenje fakemulzifikacije za operacije katarakte, najčešće operacije u oftalmohirurgiji.

U kliničku praksu uvedene su mnoge tehnike, od kojih nijedna nije bila idealna. Idealna regionalna očna anestezija podrazumeva izvođenje procedure van operativnog reza, odličan senzitivni i motorni blok (akineziju), minimalan rizik od posledica koje mogu trajno da oštete vid i trajanje motornog bloka približno trajanju operacije.

Akinetički blokovi, za koje se koriste oštre igle – retrobulbarni, peribulbarni i kombinovani retro-peribulbarni, najčešće su korišćene tehnike u celom svetu⁶. Opisane su komplikacije koje su posledica primene ovih blokova – retrobulbarna hemoragija, perforacija bulbusa, retinalna vaskularna opstrukcija, oštećenje spoljnih mišića oka, respiratorni i srčani zastoj⁷. Većina komplikacija nastaje zbog primene oštrih igala.

Poslednjih godina, tragalo se za jednostavnom tehnikom koja omogućava zadovoljavajuću anesteziju i efikasnu akineziju sa minimalnim rizikom od perforacije bulbusa oka. Zbog toga sub-Tenon anestezija postaje ponovo popularna, jer se za ovu tehniku koriste tupe igle. Ova lokalna anestezija izvodi se ubrizgavanjem anestetika u sub-Tenon prostor i predstavlja modifikaciju originalne ideje Turnbulla⁸ opisane 1884. Više od sto godina bila je zaboravljena. U poslednjoj deceniji, tehnika se menjala i usavršavala^{9,10}. Pojednostavljenu i unapređenu sub-Tenon anesteziju uvode Stevens¹¹, Greenbaum¹² i Fukasaku i Marron¹³.

Sub-Tenon prostor je virtualni prostor između Tenonove kapsule i očne jabučice. Tenonova kapsula dobila je naziv po francuskom anatomu, hirurgu i oftalmologu – Tenonu (Jacque Rene Tenon, 1724–1816). Fascijalni omotač (Tenonova kapsula) gusta je fibrozna opna koja okružuje bulbus i ekstraokularne mišiće u prednjoj orbiti i pruža se od limbusa kornee do optičkog nerva¹⁴. Ekstraokularni mišići probijaju Tenonovu kapsulu iza ekvatora očne jabučice, deleći je na prednji i zadnji deo.

Smatra se da injekcija lokalnog anestetika u sub-Tenon prostor dovodi do senzitivnog bloka dejstvom na kratke ciliarne nerve (*n. ciliares breves* – prolaze kroz Tenonovu kapsulu na putu ka bulbusu). Akinezija je omogućena direktnom blokadom prednjih motornih nervnih vlakana na mestu ulaska u ekstraokularne mišiće. Uticaj na vid postiže se direktnim dejstvom na optički nerv, pošto anestetik difunduje pre-

ko njegovog prednjeg dela. U većem broju studija pokazano je da injicirani lokalni anestetik difunduje i da u retrobulbarni prostor i u izvesnoj meri okružuje *nervus opticus*^{15–18}. Ako je injiciran veći volumen anestetika, ona se širi u kapke i omotače ekstraokularnih mišića. Za izvođenje sub-Tenon bloka najčešće se koriste zakrivljene metalne kanile, dužine 2,5 cm sa tupim vrhom i široke 19–23 G^{19–23}. Za ovu anesteziju upotrebljavaju se i plastične kanile i tanke oštre igle prečnika 0,5 mm²⁴.

Svi lokalni anestetici koji se danas uobičajeno koriste upotrebljavaju se za izvođenje sub-Tenon anestezije. Najčešće korišćeni agensi su lokalni anestetici amidnog tipa: lidokain 2%, bupivakain 0,5% i 0,75%, levobupivakain 0,75% i ropivakain 1%. Najčešće se koristi volumen lokalnog anestetika 3–5 ml. Rastvoru lokalnog anestetika mogu se dodati razni adjuvansi. Najčešće se dodaje hijaluronidaza²⁵.

Hijaluronidaza je enzim koji reverzibilno depolimerizuje hijaluronsku kiselinu, polisaharid koji je sastavni deo vezivnog tkiva. Na taj način rastvaraju se intersticijske barijere između ćelija i omogućava se brža i opsežnija difuzija molekula kroz tkivo. Dodavanje hijaluronidaze rastvoru lokalnog anestetika trebalo bi da obezbedi bolju difuziju anestetika, a time i bolju analgeziju i efikasniji motorni blok. Veći broj molekula u blizini motornih i senzitivnih nervnih vlakana onemogućava nastanak i prenošenje akcionog potencijala²⁶. Neželjeni efekti primene ovog preparata retki su, mada su opisane alergijske reakcije i pojava pseudotumorskih formacija nakon primene^{27,28}. Hijaluronidaza je dostupna u obliku praha koji se rastvara u rastvoru lokalnog anestetika. Količina hijaluronidaze koja se meša sa lokalnim anestetikom varira od 5 IJ/ml do 150 IJ/ml.

Autori koji su ispitivali efikasnost primene hijaluronidaze za sub-Tenon blok navode da njena primena pomaže raspodelu anestetika i poboljšava efikasnost motornog bloka^{25,29}. Takođe, hijaluronidaza smanjuje miotoksično dejstvo lokalnih anestetika, jer bolja distribucija potencijalno sprečava prisustvo visoke koncentracije lokalnog anestetika u blizini vulnerabilnih ekstraokularnih mišića^{30,31}.

Positivni efekti mešanja hijaluronidaze sa rastvorom lokalnog anestetika predmet su diskusije i istraživanja poslednjih godina²⁹. Na osnovu navedenih podataka iz literature ne može se zaključiti da li dodavanje hijaluronidaze rastvoru lokalnog anestetika ima uticaja na raspodelu anestetika u sub-Tenon prostoru nakon izvođenja sub-Tenon anestezije. Takođe, nejasno je da li se sa povećanjem koncentracije hijaluronidaze povećava i koncentracija lokalnog anestetika u okolnom tkivu. Dosadašnje eksperimentne studije pokazale su da neposredno nakon injiciranja, kontrast ispunjava sub-Tenon prostor. Senzitivni i motorni blok nastupa nakon 5–10 minuta. Iako se oftalmološka operacija može započeti neposredno nakon injiciranja, vreme proteklo od injiciranja anestetika do početka operacije najčešće je oko 10 minuta. Zbog toga je važno da se proverí gde se nalazi anestetik u vreme početka operacije.

Cilj rada bio je da se utvrdi u kom prostoru se nalazi anestetik u vreme nastupanja anestezije i akinezije i da li povećanje količine hijaluronidaze dodate rastvoru lokalnog anestetika utiče na njegovu raspodelu.

Metode

Ova eksperimentalna studija izvedena je na životinjskom modelu, jer je oko svinje po veličini i strukturi slično ljudskom.

Upotrebjeno je 40 glava svinjskih kadavera (80 bulbusa) podeljenih u četiri grupe.

Ubrizgavanje anestetika u subtenonski prostor izvedeno je na sledeći način: nakon postavljanja očnog spekulum, načinjen je mali prorez na vežnjači i Tenonovoj kapsuli, 5 mm od ivice rožnjače u inferonazalnom kvadrantu. U sub-Tenon prostor plasirana je Southempton kanila (19G) povezana sa brizgalicom.

Prema vrsti anestetičkog rastvora, materijal je podeljen u četiri grupe (po 20 bulbusa). Svakoj grupi injicirano je u sub-Tenon prostor 4,5 ml mešavine 2% lidokaina, 0,5% bupivakaina (razmera 1:1) i 0,5 ml boje *Indian ink*. U rastvor lokalnog anestetika u tri grupe je dodata hijaluronidaza – 15 IJ/ml, 75 IJ/ml i 150 IJ/ml. Kontrolnoj grupi nije dodata hijaluronidaza (0 IJ/ml).

Indian ink je izabran za marker zbog dobre rastvorljivosti u vodi i zbog široke upotrebe u oftalmologiji za obeležavanje ispitivanog tkiva^{32,33}.

Deset minuta nakon ubrizgavanja anestetika učinjena je enukleacija očnih jabučica. One su potopljene u 10% pufiri-

obeleženoj zoni – u ekstraokularnim mišićima, masnom tkivu i omotaču optičkog nerva u zavisnosti od dodate količine hijaluronidaze u rastvoru anestetika.

U analizi rezultata, u zavisnosti od prirode samih varijabli, korišćeni su Studentov *t* test kod parametarskih podataka i Mann-Whitneyev test sume rangova za poređenje razlike između dve grupe neparametarskih podataka po jednom obeležju. U situacijama kada je bilo više od dva obeležja primenjena je ili parametarska ili neparametarska analiza varijansnog količnika (ANOVA). Za analizu dva obeležja koristili smo Pearsonov χ^2 test u obliku tablica kontingencije, a za analizu tri i više obeležja Fisherovu analizu varijanse za proporcije. Za identifikaciju prediktora ishoda koristili smo Kaplan-Majerovu metodu i Log rank test. U svim primenjenim analitičkim metodama nivo značajnosti bio je 0,05.

Rezultati

U tabeli 1 navedeni su podaci o ukupnoj raspodeli anestetika u različitim tkivima (mišićno i masno tkivo i omotač optičkog nerva) retrobulbarnog prostora po regijama (inferomedijalna, superomedijalna, inferolateralna i superolateralna).

Dobijeni rezultati poređenja zone retrobulbarnog prostora i pojave anestetika u mišićnom tkivu pokazuju da postoji

Tabela 1

Raspodela anestetika u različitim tkivima retrobulbarnog prostora po regijama

Regija	Prisustvo anestetika	Tkiva			Ukupno
		mišićno	masno	<i>n. opticus</i>	
Inferomedijalna	ne	8	1	59	68
	da	72	79	21	172
Superomedijalna	ne	19	5	61	85
	da	61	75	19	155
Superolateralna	ne	51	27	64	142
	da	29	53	16	98
Inferolateralna	ne	43	13	61	117
	da	37	67	19	123
Ukupno	ne	121	46	245	412
	da	199	274	75	548

zovani rastvor formalina u kome su ostale 24 časa. Nakon toga, 2,6 mm iza bulbusa učinjen je poprečni presek i izdvojen po jedan preparat kompletnog sadržaja retrobulbarnog prostora. Preparati su serijski sečeni i obrađeni patohistološki. Obojeni su standardnom hematoksilin-eozin metodom. Zatim su preparati kompjuterski skenirani. Dobijene fotografije preseka retrobulbarnih prostora obrađene su pomoću kompjuterskog programa *Adobe Photoshop Elements*® (Windows, USA). Svaki retrobulbarni prostor podeljen je pomoću četiri prave linije na osam polja, a centar preseka linija bio je optički nerv. Regije koje smo dobili ovom podelom bile su superolateralna (I i II zona), superomedijalna (III i IV zona), inferomedijalna (V i VI zona) i inferolateralna (VII i VIII zona).

Na slici 1 shematski je prikazan retrobulbarni prostor podeljen na osam zona.

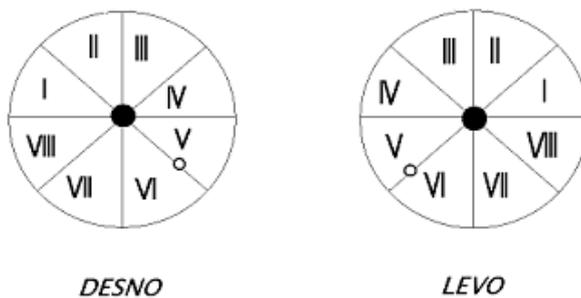
Analizirano je prisustvo boje (*Indian ink*), odnosno stepen prodora surogat markera u različite strukture oka u svakoj

statistički visoko značajna razlika ($F = 22,024$; $df = 3$; $p < 0,01$), a ona je posledica većeg broja pozitivnih nalaza anestetika u inferomedijalnoj i superomedijalnoj regiji.

Dobijeni rezultati poređenja zone retrobulbarnog prostora i pojave anestetika u masnom tkivu oka pokazuju da postoji statistički visoko značajna razlika ($F = 18,117$; $df = 3$; $p < 0,01$), a ona je posledica većeg broja pozitivnih nalaza anestetika u inferomedijalnoj i superomedijalnoj regiji, dok je u ostalim regionima daleko više negativnih nalaza.

Rezultati poređenja zone retrobulbarnog prostora i pojave anestetika u omotaču *n. opticus* pokazuju da ne postoji statistički značajna razlika ($F = 1,377$; $df = 3$; $p > 0,05$), a ona je posledica približno jednakog broja pozitivnih nalaza anestetika u svim regijama retrobulbarnog prostora.

Uticaj količine hijaluronidaze, dodate rastvoru anestetika, na njegovu raspodelu u retrobulbarnom prostoru (mišićno i masno tkivo i omotač očnog nerva) po zonama I–VIII, prethodno obeleženih na slici 1, prikazan je u tabelama 2–4 i slici 2.



Sl. 1 – Poprečni presek retrobulbarnog prostora levog i desnog oka

● – optički živac; ○ – mesto ubrizgavanja anesthetika

Tabela 2

Uticaj hijaluronidaze na raspodelu anesthetika u mišićnom tkivu prostora po zonama (I–VIII)

Zona retrobulbarnog prostora	Prisustvo anesthetika	Koncentracija hijaluronidaze (IJ/ml)				Ukupno	p
		0	15	75	150		
I*	ne	19	17	14	5	55	p < 0,01
	da	1	3	6	15	25	
II*	ne	19	16	16	7	58	p < 0,05
	da	1	4	4	13	22	
III	ne	14	12	6	6	38	p < 0,01
	da	6	8	14	14	42	
IV	ne	9	8	3	2	22	p < 0,01
	da	11	12	17	18	58	
V†	ne	4	5	2	0	11	p < 0,05
	da	16	15	18	20	69	
VI†	ne	6	6	7	1	20	p < 0,05
	da	14	14	13	19	60	
VII	ne	17	13	11	3	44	p < 0,01
	da	3	7	9	17	36	
VIII	ne	11	12	9	2	34	p < 0,01
	da	9	8	11	18	46	
Ukupno	ne	99	89	68	26	282	
	da	61	71	92	134	358	

* zone I i II – najudaljenije od mesta ubrizgavanja anesthetika

† zone V i VI – najbliže mestu ubrizgavanja anesthetika

Tabela 3

Uticaj hijaluronidaze na raspodelu anesthetika u masnom tkivu prostora po zonama (I–VIII)

Zona retrobulbarnog prostora	Prisustvo anesthetika	Koncentracija hijaluronidaze (IJ/ml)				Ukupno	p
		0	15	75	150		
I*	ne	14	13	7	5	39	p < 0,05
	da	6	7	13	15	41	
II*	ne	14	9	5	6	34	p < 0,05
	da	6	11	15	14	46	
III	ne	6	5	2	2	15	p < 0,05
	da	14	15	18	18	65	
IV	ne	3	2	1	0	6	p < 0,05
	da	17	18	19	20	74	
V†	ne	1	0	0	0	1	p < 0,05
	da	19	20	20	20	79	
VI†	ne	1	1	1	0	3	p < 0,05
	da	19	19	19	20	77	
VII	ne	5	4	3	3	15	p < 0,05
	da	15	16	17	17	65	
VIII	ne	6	4	5	0	15	p < 0,05
	da	14	16	15	20	65	
Ukupno	ne	50	38	24	16	128	
	da	110	122	136	144	512	

* zone I i II – najudaljenije od mesta ubrizgavanja anesthetika

† zone V i VI – najbliže mestu ubrizgavanja anesthetika

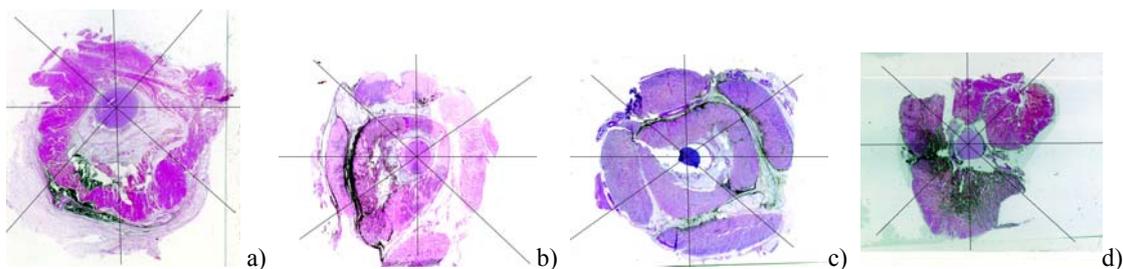
Uticaj hijaluronidaze na raspodelu anestetika u omotaču optičkog nerva po zonama (I–VIII)

Tabela 4

Zona retrobulbarnog prostora	Prisustvo anestetika	Koncentracija hijaluronidaze (IJ/ml)				Ukupno	p
		0	15	75	150		
I*	ne	20	18	18	12	68	$p < 0,05$
	da	0	2	2	8	12	
II*	ne	18	15	18	11	62	$p < 0,01$
	da	2	5	2	9	18	
III	ne	18	20	18	10	66	$p < 0,01$
	da	2	0	2	10	14	
IV	ne	18	19	18	9	64	$p < 0,01$
	da	2	1	2	11	16	
V†	ne	18	20	16	10	64	$p < 0,01$
	da	2	0	4	10	16	
VI†	ne	19	18	20	8	65	$p < 0,01$
	da	1	2	0	12	15	
VII	ne	18	18	20	8	64	$p < 0,01$
	da	2	2	0	12	16	
VIII	ne	19	20	17	11	67	$p < 0,01$
	da	1	0	3	9	13	
Ukupno	ne	148	148	145	79	520	
	da	12	12	15	81	120	

* zone I i II – najudaljenije od mesta ubrizgavanja anestetika

† zone V i VI – najbliže mestu ubrizgavanja anestetika



Sl. 2 – Poprečni presek retrobulbarne regije

a) kontrolna grupa – bez hijaluronidaze (0 IJ/ml); b) grupa sa 15 IJ/ml hijaluronidaze; c) grupa sa 75 IJ/ml hijaluronidaze; d) grupa sa 150 IJ/ml hijaluronidaze

Diskusija

Nakon injekcije lokalnog anestetika u sub-Tenon prostor, rastvor se širi i u okolne strukture. Ova studija pokazuje da je deset minuta posle ubrizgavanja rastvor prisutan u retrobulbarnom prostoru kod 98,8% ispitivanih preparata (79/80). Dosadašnja ispitivanja ukazivala su na to da je prisustvo anestetika u retrobulbarnom prostoru moguće, ali ne i obavezno. Stevens¹¹, koji je opisao ovu tehniku lokalne anestezije, smatra na osnovu kliničke studije da anestetik koji je ubrizgan u sub-Tenon prostor može potencijalno da difunduje u zadnju orbitu, odnosno retrobulbarno. Na osnovu anatomskih studija Korneefa³⁴, dokazano je da nema jasne kompartmentalizacije između retrobulbarnog prostora i okolnih struktura, što ukazuje na potencijalnu difuziju. Naša studija pokazuje da ako je anestetik ubrizgan pravilno uvek dospjeva u retrobulbarni prostor, ali ne uvek u istoj količini.

Studija Kumara i McNeela²⁶ u kojoj je korišćena B sken ultrasonografija pokazala je da neposredno nakon ubrizgavanja, bez obzira na vrstu kanile, anestetik ispunjava zad-

nji sub-Tenon prostor. Nakon 2–4 minuta od ubrizgavanja, anestetik iščezava i ne može biti identifikovan pomoću ultrazvuka iza očne jabučice, u zadnjem sub-Tenon prostoru. To ide u prilog hipotezi da sub-Tenon blok izaziva senzornu i motornu blokadu pomoću difuzije anestetika u retrobulbarni prostor, što bi bilo identično retrobulbarnom bloku. Naša studija dopunjuje i materijalizuje ove pretpostavke. Anestetik je identifikovan u retrobulbarnom prostoru u visokom procentu čime je potvrđena mogućnost retrobulbarne anestezije. Meta-analiza Canvana i sar.²⁵ ukazuje da je moguća difuzija anestetika retrobulbarno kroz tanak zadnji zid Tenonove kapsule i da ona obezbeđuje dodatni senzorni blok, kao i motorni blok unutar retrobulbarnog konusa. Naša studija pokazala je da je difuzija anestetika obavezan, a ne mogući mehanizam distribucije nakon sub-Tenon anestezije.

U našem ispitivanju anestetik je najviše bio prisutan u inferomedijalnoj regiji, u blizini donjeg i medijalnog pravog mišića oka. U najvećem procentu anestezija ova dva mišića idealno su blokirana. Takođe, i na našem materijalu, anestetik je bio manje prisutan u superolateralnoj regiji, u blizini

spoljnog pravog mišića, koji *in vivo* najčešće nije adekvatno blokiran. Zadnji deo Tenonove kapsule nije filter koji propušta anestetik ravnomerno u retrobulbarni prostor, već anestetik difunduje i u jednu od retrobulbarnih regija više, ako je u većoj meri bio prisutan u sub-Tenon prostoru u toj zoni (najčešće se radi o inferomedijalnoj regiji).

U nama dostupnoj literaturi nismo našli studije koje precizno lociraju anestetik u retrobulbarnom prostoru u odnosu na vrstu tkiva – masno tkivo, mišićno ili nervno. Studija Winderera i sar.¹⁶ rađena pomoću ultrazvuka, pokazuje da je lokalni anestetik imbibirao masno tkivo retrobulbarnog prostora. Ova studija nedvosmisleno potvrđuje da je anestetik u najvećoj meri prisutan u masnom tkivu. To ukazuje da je ova lokalna anestezija potencijalno veoma efikasna, što dokazuju i ostali autori^{20–23, 25}. Prisustvo anestetika na našem materijalu, u mišićnim vlaknima je značajno. U inferomedijalnoj regiji prisustvo anestetika u mišićnom tkivu izrazilo je visoko – 90% (72/80). Ova pojava se poklapa sa procentom uspešnosti motornog bloka u kliničkoj praksi²⁵. Pored inferomedijalne regije i u superomedijalnoj regiji ima veliki broj pozitivnih nalaza prisutnog anestetika u mišićima i masnom tkivu. Ova razlika statistički je visoko značajna ($p < 0,01$) u odnosu na inferolateralnu i superolateralnu regiju. Time se dokazuje da se anestetik u najvećem broju slučajeva širi kranijalno, zbog čega je moguće i eventualno zahvatanje mišića koje inerviše *nervus facialis*, kao što je podizač gornjeg kapka. Ovaj dokaz se poklapa sa studijom Riparta i sar.¹⁵. Ravnomerna raspodela retrobulbarno objašnjava manji broj komplikacija nakon sub-Tenon anestezije koje su posledica miotoksičnosti lokalnih anestetika. Objavljen je jedan slučaj paralize gornjeg kosog mišića oka kod bolesnika kod koga je blok izveden superotemporalnim pristupom³⁵.

Nakon retrobulbarne anestezije opisane su miotoksične komplikacije u većem broju nego nakon sub-Tenon anestezije^{7, 37}. Međutim, kod blokova koji se izvode oštrim iglama ne može se isključiti direktno oštećenje mišića zadesnom intramuskularnom injekcijom.

Takođe, u manjoj meri, ali ne i zanemarljivo, jeste prisustvo anestetika u nervnom tkivu.

Anestetik je u omotaču nervusa optikusa pronađen kod 23,75% preparata u svim zonama. Ne postoji statistički značajna razlika u prisustvu anestetika između regije ubrizgavanja inferomedijalno i suprotne, superolateralne regije. Ovaj nalaz poklapa se sa studijama ostalih autora koji su zaključili pomoću B sken ultrasonografije da anestetik nakon ubrizgavanja u sub-Tenonski prostor posle izvesnog vremena difunduje retrobulbarno i okružuje optički živac^{16–18}. Moguće širenje anestetika subarahnoidno preko omotača optičkog živca potencijalno ugrožava život i opisano je u oftalmohirurgiji³⁷.

Naša studija pokazala je da je primena hijaluronidaze značajno uticala na raspodelu anestetika retrobulbarno, u mi-

šićnom tkivu. U prvoj zoni, koja je suprotna zoni ubrizgavanja, u grupi bez hijaluronidaze prisustvo anestetika potvrđeno je samo na jednom preparatu. U zoni ubrizgavanja anestetika – zona V, hijaluronidaza je povećala prisustvo anestetika maksimalno – svih dvadeset preparata bili su pozitivni. Bez hijaluronidaze, prisustvo anestetika je veće u zoni ubrizgavanja u odnosu na ostale zone. U svim ispitivanim zonama, razlika u prisustvu anestetika u mišićnom tkivu u odnosu na količinu dodate hijaluronidaze je značajna, a u zonama udaljenim od mesta ubrizgavanja (zone I, III, IV, VII i VIII), ova razlika je statistički visoko značajna ($p < 0,01$).

Hijaluronidaza, takođe, doprinela je da u masnom tkivu, retrobulbarno prisustvo anestetika bude statistički značajno veće ($p < 0,05$) u regijama udaljenim od mesta ubrizgavanja. S obzirom da je anestetik, inače, najviše prisutan u masnom tkivu u odnosu na ostala ispitivana tkiva, dodavanje hijaluronidaze nije značajno popravilo već dobru raspodelu anestetika u zonama koje su oko zone ubrizgavanja.

U nervnom tkivu, razlika u poređenim grupama prema količini dodate hijaluronidaze je statistički visoko značajna. Dodavanje maksimalne količine hijaluronidaze – 150 IJ/ml značajno povećava imbibisanost optičkog nerva anestetikom u odnosu na ostale ispitivane grupe. To pokazuje da je samo količina od 150 IJ/ml potencijalno toksična za nervni sistem zbog moguće difuzije subarahnoidalno.

Poređenje sa drugim studijama, vezano za prisustvo hijaluronidaze u rastvoru lokalnog anestetika je teško, jer ostale studije poredi jednu od preporučenih koncentracija – 15 IJ/ml, 75 IJ/ml ili 150 IJ/ml, sa kontrolnom grupom bez hijaluronidaze²⁹. Većina radova odnosi se na prikaze slučajeva alergijskih reakcija nakon primene anestetika sa hijaluronidazom^{27, 28}. Takođe, poređenje, je i otežano zbog činjenice da različiti autori koriste različite volumene anestetika, kao i različite vrste anestetika. I volumen i vrsta anestetika potencijalno menjaju distribuciju anestetika nakon sub-Tenon anestezije, kao i kvalitet, brzinu nastupanja bloka i njegovo trajanje.

Zaključak

Lokalni anestetik prisutan je u retrobulbarnom prostoru nakon sub-Tenon bloka i njegovo prisustvo zavisi od količine hijaluronidaze u rastvoru. Dodavanje hijaluronidaze omogućava ravnomerniju raspodelu anestetika retrobulbarno, a povećanje broja pozitivnih nalaza prisutnog anestetika u zonama udaljenim od mesta ubrizgavanja je statistički visoko značajno. Optimalna količina hijaluronidaze je 75 IJ/ml, jer ona značajno povećava distribuciju anestetika i mogućnost efikasnije anestezije. Ova doza ne utiče značajno na prodor anestetika u omotač nervusa optikusa, čime se potencijalno izbegavaju komplikacije.

L I T E R A T U R A

1. Jentis SM, editor. Anaesthesia and Intensive Care A–Z. Elsevier; UK; 2006.
2. Gordon HL. Preoperative assessment in ophthalmic regional anaesthesia. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain 2006; 6: 203–6.
3. De Silva DJ, Nischal KK, Packard RB. Preoperative assessment of secondary intraocular lens implantation for aphakia: a comparison of 2 techniques. J Cataract Refract Surg 2005; 31(7): 1351–6.

4. *Atkinson WS*. Local Anesthesia in Ophthalmology. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1934; 32: 399–451.
5. *The Royal College of Anaesthetists and the Royal College of Ophthalmologists* (joint publication). Report on Local Anaesthesia for Intraocular Surgery. London: izdavačxxxx; 2001.
6. *Parkar T, Gogate P, Deshpande M, Ademwala A, Maske A, Verappa K*. Comparison of subtenon anaesthesia with peribulbar anaesthesia for manual small incision cataract surgery. *Indian J Ophthalmol* 2005; 53(4): 255–9.
7. *Eke T, Thompson JR*. Serious complications of local anaesthesia for cataract surgery: a 1 year national survey in the United Kingdom. *Br J Ophthalmol* 2007; 91(4): 470–5.
8. *Turnbull CS*. The hydrochlorate of cocaine, a judicious opinion of its merits [Editorial]. *Med Surg Rep* 1884; 29: 628–9.
9. *Kumar CM, Williamson S, Manickam B*. A review of sub-Tenon's block: current practice and recent development. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22(8): 567–77.
10. *Jovanović M, Vlačković G, Vuković D, Knežević M*. Our experiences with peritubular and sub-Tenon anesthesia in cataract surgery. *Acta Ophthalmologica* 2003; 29: 78–82. (Serbian)
11. *Stevens JD*. A new local anesthesia technique for cataract extraction by one quadrant sub-Tenon's infiltration. *Br J Ophthalmol* 1992; 76(11): 670–4.
12. *Greenbaum S*. Parabolbar anesthesia. *Am J Ophthalmol* 1992; 114(6): 776.
13. *Fukasaku H, Marron JA*. Pinpoint anesthesia: a new approach to local ocular anesthesia. *J Cataract Refract Surg* 1994; 20(4): 468–71.
14. *Kumar M*. How to do a sub-Tenon's block. *CPD Anaesthesia* 2001; 3(2): 56–61.
15. *Ripart J, Metge L, Prat-Pradal D, Lopez FM, Eledjam JJ*. Medial canthus single-injection episcleral (sub-tenon anesthesia): computed tomography imaging. *Anesth Analg* 1998; 87(1): 42–5.
16. *Stevens JD, Restori M*. Ultrasound imaging of no needle one quadrant sub-Tenon's local anaesthesia for cataract surgery. *Eur J Implant Refract Surg* 1993; 5: 34–8.
17. *Winder S, Walker SB, Atta HR*. Ultrasonic localization of anesthetic fluid in sub-Tenon's, peribulbar, and retrobulbar techniques. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25(1): 56–9.
18. *Fukasaku H, Marron JA*. Sub-Tenon's pinpoint anaesthesia. *J Cataract Refract surg* 1994; 20: 468–71.
19. *Kumar CM, Dodds C, McLure H, Chabria R*. A comparison of three sub-Tenon's cannulae. *Eye* 2004; 18(9): 873–6.
20. *Davison M, Padroni S, Bunce C, Rüschen H*. Sub-Tenon's Anesthesia Versus Topical Anesthesia for Cataract Surgery. *Anesth Analg* 2008; 106(1): 345–6.
21. *Rüschen H, Celaschi D, Bunce C, Carr C*. Randomised controlled trial of sub-Tenon's block versus topical anaesthesia for cataract surgery: a comparison of patient satisfaction. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(3): 291–3.
22. *McLure H, Kumar CM, Williamson S, Batta S, Chabria R, Ahmed S*. A comparison of infero-nasal and infero-temporal sub-Tenon's block. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23(4): 282–4.
23. *McLure HA, Kumar CM, Ahmed S, Patel A*. A comparison of lidocaine 2% with levobupivacaine 0.75% for sub-Tenon's block. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22(7): 500–3.
24. *Avramović S, Vukosavljević M*. Sub-Tenon anaesthesia in the operation of cataract using phacoemulsification technique. *Srp Celok Lek* 2008; 136(1,2): 12–5. (Serbian)
25. *Canavan KS, Dark A, Garrioch MA*. Sub-Tenon's administration of local anaesthetic: a review of the technique. *Br J Anaesth* 2003; 90(6): 787–93.
26. *Kumar CM, McNeela BJ*. Ultrasonic localization of anaesthetic fluid using sub-Tenon's cannulae of three different lengths. *Eye* 2003; 17(9): 1003–7.
27. *Ahluwalia HS, Lukaris A, Lane CM*. Delayed allergic reaction to hyaluronidase: a rare sequel to cataract surgery. *Eye* 2003; 17(2): 263–6.
28. *Qubill F, Bowling B, Packard RB*. Hyaluronidase allergy after peribulbar anesthesia with orbital inflammation. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30(4): 916–7.
29. *Rowley SA, Hale JE, Finlay RD*. Sub-Tenon's local anaesthesia: the effect of hyaluronidase. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(4): 435–6.
30. *Guise P, Laurent S*. Sub-Tenon's block: the effect of hyaluronidase on speed of onset and block quality. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27(2): 179–81.
31. *Rüschen H, Bremner FD, Carr C*. Complications after sub-Tenon's eye block. *Anesth Analg* 2003; 96(1): 273–7.
32. *Taban M, Sarayba MA, Ignacio TS, Behrens A, McDonnell PJ*. Ingress of India ink into the anterior chamber through sutureless clear corneal cataract wounds. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(5): 643–8.
33. *Caprioli J, Ishii Y, Kwong JM*. Retinal ganglion cell protection with geranylgeranylacetone, a heat shock protein inducer, in a rat glaucoma model. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2003; 101: 39–50.
34. *Koornneef L*. New insights in the human orbital connective tissue. Result of a new anatomical approach. *Arch Ophthalmol* 1977; 95(7): 1269–73.
35. *Spierer A, Schwalb E*. Superior oblique muscle paresis after sub-Tenon's anesthesia for cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25(1): 144–5.
36. *Nicoll JM, Acharya PA, Ahlen K, Baguneid S, Edge KR*. Central nervous system complications after 6000 retrobulbar blocks. *Anesth Analg* 1987; 66(12): 1298–302.
37. *Tan CS, Au Eong KG, Kumar CM*. Visual experiences during cataract surgery: what anaesthesia providers should know. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22(6): 413–9.

Rad je primljen 5. III 2008.

Komfor 2x

Panklav 2x

amoksicilin + klavulanska kiselina

1000 mg

14 tableta

1 02 1 607

457 mg

70 ml suspenzija

3 02 1 608

457 mg

140 ml suspenzija

3 02 1 609

manje neželjenih efekata
jednostavnije doziranje u terapiji

- sinuzitisa
- otitisa
- egzacerbacije HOBP
- kod rezistencije na β -laktamske antibiotike

propisuju lekari svih specijalnosti

dobitnu kombinaciju





Respiratorna rehabilitacija bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća

Pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Zorica Ćirić, Ivana Stanković, Milan Rančić, Tatjana Pejčić, Milan Radović

Klinički centar, Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu, Niš

Apstrakt

Uvod/Cilj. Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) ireverzibilno oštećuje plućnu funkciju dovodeći do poremećaja pritiska respiratornih gasova u arterijskoj krvi, parcijalnog pritiska kiseonika u arterijskoj krvi (PaO_2) i parcijalnog pritiska ugljen-dioksida u arterijskoj krvi (PaCO_2), pojave dispnoje i smanjenja fizičke kondicije. Cilj rada bio je da se utvrdi da li istovremena primena medikamentne terapije i respiratorne rehabilitacije u HOBP dovodi do značajnijeg poboljšanja PaO_2 , PaCO_2 i fizičke kondicije i smanjenja dispnoje nego primena isključivo medikamentne terapije. **Metode.** Ispitivanjem je obuhvaćeno 60 bolesnika koji su prema težini opstrukcije bili podeljeni u tri grupe: umerena (I), teška (II) i veoma teška (III). Svaka grupa imala je po dve podgrupe bolesnika – jedni su bili lečeni farmakološkom terapijom i respiratornom rehabilitacijom (A), a drugi samo farmakološkom terapijom (B). Terapijski tretman trajao je 21 dan. Merenja PaO_2 , PaCO_2 , intenziteta dispnoje u miru i pri naporu (10-point Borg Category Scale) i fizičke kondicije (Six-Minute Walk Test – 6MWT) rađena su prvog i zadnjeg dana testiranja. **Rezultati.** Analiza dobijenih rezultata pokazala je da su svi bolesnici lečeni kombinacijom farmakološke terapije i respiratorne rehabilitacije imali statistički značajno veće poboljšanje vrednosti PaO_2 (I – $p < 0,01$; II – $p < 0,05$; III – $p < 0,01$), skora Borgove skale (I – $p < 0,05$, $p < 0,001$; II – $p < 0,05$, $p < 0,001$; III – $p < 0,001$, $p < 0,001$) i 6MWT (I – $p < 0,001$; II – $p < 0,001$; III – $p < 0,001$), a da su statistički značajno veće poboljšanje vrednosti PaCO_2 ($p < 0,05$) imali samo bolesnici sa veoma teškom HOBP lečeni kombinacijom farmakološke terapije i respiratorne rehabilitacije. **Zaključak.** Primena respiratorne rehabilitacije u kombinaciji sa farmakološkim lečenjem HOBP dovodi do statistički značajno većeg poboljšanja vrednosti PaO_2 , PaCO_2 i fizičke kondicije, kao i smanjenje intenziteta dispnoje nego primena isključivo medikamentne terapije.

Ključne reči:

pluća, bolesti; pluća, opstruktivne bolesti, hronične; lečenje; lečenje lekovima; rehabilitacija; lečenje, ishod; respiratorna funkcija, testovi.

Abstract

Background/Aim. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) irreversibly damages pulmonary function leading to disorder of arterial blood gases, arterial partial pressure of oxygen (PaO_2) and arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2), appearance of dyspnea, and decrease of physical condition. The aim of this study was to establish if medical treatment and respiratory rehabilitation in COPD used simultaneously lead to the greater improvement of PaO_2 , PaCO_2 and physical condition and decreasing dyspnea than medical treatment alone. **Methods.** A total of 60 patients divided into three groups according to the severity of obstruction (mild – I, severe – II, very severe – III) were tested. Each group had the two subgroups of patients – first one with those treated both with medical treatment and respiratory rehabilitation (A) and the second one with the patients treated only with medical treatment (B). The treatment took 21 days. The measurements of PaO_2 and PaCO_2 intensity of dyspnea at rest and exercise (10 – point Borg Category Scale), and physical capacity (Six-Minute Walk Test – 6MWT) were done on the first and on the last day of testing. **Results.** The results showed that all of the patients who were treated with the combination of medical treatment and respiratory rehabilitation had significantly higher increase in the values of PaO_2 (I – $p < 0.01$; II – $p < 0.05$; III – $p < 0.01$), score of Borg's scale (I – $p < 0.05$, $p < 0.001$; II – $p < 0.05$, $p < 0.001$; III – $p < 0.001$, $p < 0.001$) and 6MWT (I – $p < 0.001$; II – $p < 0.001$; III – $p < 0.001$), and that statistically significant increase of the values of PaCO_2 ($p < 0.05$) had only the patients with very severe COPD treated with the combination of drugs and respiratory rehabilitation. **Conclusion.** Based on the obtained results we conclude that using respiratory rehabilitation in combination with pharmacological treatment of COPD gives statistically higher improvement of values of PaO_2 and PaCO_2 and physical condition, and also leads to decrease of intensity of dyspnea than using just drug therapy.

Key words:

lung diseases; pulmonary disease, chronic, obstructive; therapeutics; drug therapy; rehabilitation; treatment outcome; respiratory function tests.

Uvod

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) bolest je progresivnog toka i vodeći je uzrok morbiditeta i mortaliteta širom sveta. S obzirom da se ne prepoznaje i ne dijagnostikuje sve dok se klinički ne ispolji i uzme maha, odnosno dovede do značajnog smanjenja radne sposobnosti obolelog, ona predstavlja značajan i rastući ekonomski i socijalni problem¹. Naime, HOBP nastaje kao rezultat interakcije faktora rizika domaćina (geni, pol, hiperreaktivnost disajnih puteva, razvoj pluća) i spoljašnjih faktora rizika (pušenje, aerozagađenje u zatvorenom i otvorenom prostoru, bronhopulmonalne infekcije, socioekonomskog stanja)¹.

Prema *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) HOBP definiše se kao bolest sa ograničenim protokom vazduha koji nije potpuno reverzibilan. Ograničenje protoka vazduha obično je progresivno i udruženo je sa poremećenim inflamacijskim odgovorom pluća na štetne čestice ili gasove². Ograničenje protoka vazduha mereno spirometrijom osnova je za dijagnozu i klasifikaciju težine HOBP. Na osnovu vrednosti forsiranog ekspirijumskog volumena u prvoj sekundi (FEV1), forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) i njihovog odnosa (FEV1/FVC%) HOBP se deli na četiri stadijuma: I – blaga, II – umerena, III – teška i IV – veoma teška.

Karakteristični simptomi HOBP su kašalj, stvaranje sputuma i dispnoja. Terapija stabilne HOBP zasnovana je na primeni farmakološke terapije i nefarmakološkog lečenja. Farmakološka terapija koristi se po potrebi i redovno za prevenciju i smanjivanje simptoma i komplikacija. Za farmakološku terapiju upotrebljavaju se bronhodilatatori, glikokortikosteroidi, antibiotici, antioksidansi i drugi lekovi. Respiratorna rehabilitacija najzastupljeniji je oblik nefarmakološkog lečenja i po GOLD smernicama primenjuje se od II stadijuma HOBP. Ona ima za cilj da pomogne farmakološkoj terapiji u poboljšanju plućne funkcije i smanjenju intenziteta simptoma bolesti³. S obzirom da oboleli u II i III stadijumu HOBP zbog izraženih simptoma, pre svega dispnoje, imaju značajno smanjenje fizičke kondicije, jedan od važnih ciljeva respiratorne rehabilitacije je i povećanje fizičke kondicije obolelih i obima njihovih svakodnevnih aktivnosti.

Cilj rada bio je utvrđivanje efekata respiratorne rehabilitacije na vrednosti respiratornih gasova, intenzitet dispnoje (u miru i pri naporu) i kondiciju za fizički napor komparativnom analizom bolesnika lečenih farmakološkom terapijom i respiratornom rehabilitacijom u odnosu na bolesnike lečene isključivo farmakološkom terapijom.

Metode

Ispitivanje je obavljeno u Klinici za plućne bolesti i tuberkulozu u Knez Selu tokom 2006. godine. Ispitivanjem, koje je trajalo 21 dan, obuhvaćeno je 60 bolesnika sa HOBP. Bolesnici su prema težini opstrukcije bili podeljeni u tri grupe sa po 20 bolesnika: umerena HOBP (I), teška HOBP (II) i veoma teška HOBP (III). Svaka grupa imala je po dve podgrupe sa po 10 ispitanika: bolesnici lečeni farmakološkom terapijom i respiratornom rehabilitacijom (podgrupa A) i bole-

snici lečeni samo farmakološkom terapijom (podgrupa B). Program respiratorne rehabilitacije imao je sledeće komponente: 1) pulmonalna fizioterapija (perkusija grudnog koša, posturalna drenaža, kontrolisani kašalj), 2) trening respiratorne muskulature (dirigovana ventilacija, vežbe produženog ekspirijuma, vežbe dijafragmalnog disanja) i 3) fizički trening (trening gornjih i donjih ekstremiteta). Za procenu efekata respiratorne rehabilitacije na vrednosti respiratornih gasova određivane su vrednosti respiratornih gasova krvi, parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi (PaO₂) i parcijalni pritisak ugljen-dioksida u arterijskoj krvi (PaCO₂) iz arterijalizovane krvi ušne resice testiranih bolesnika. Analize su rađene na gasnom analizatoru GEM Premier 3000. Intenzitet dispnoje određivan je pomoću skora Borgove skale (*10-point Borg Category Scale*) na kojoj je 0 bodova značilo da je bolesnik bez tegoba, a 10 bodova da ima maksimalno izraženu dispnoju. Kondicija za fizički napor određivana je merenjem dužine pređenog puta u toku 6 minuta pešačenja (*Six-Minute Walk Test* – 6MWT). Merenja ispitivanih parametara rađena su prvog i zadnjeg dana testiranja. Povećanje PaO₂ i povećanje dužine pređenog puta u toku 6MWT, a smanjenje PaCO₂ i skora Borgove skale interpretirano je kao poboljšanje tih parametara. Dobijeni podaci sređeni su prema metodologiji deskriptivne i analitičke statistike. Korišćeni su Studentov *t* test, Mann-Whitney *U* test, Pearsonov χ^2 test, Fišerov test tačne verovatnoće. Analiza varijanse sa *Post-hoc* analizom Student-Newman-Keuls testom i Wilcoxon test za mešovane parove.

Rezultati

Ispitivanjem je obuhvaćeno 60 bolesnika – 30 muškaraca i 30 žena. Nije bilo statistički značajne razlike u polu i starosti ispitanika upoređivanih grupa.

Analiza ostvarenih rezultata testiranih bolesnika pokazala je da su svi bolesnici sa umerenom i teškom HOBP nakon završenog ispitivanja imali statistički značajno poboljšanje vrednosti PaO₂, PaCO₂, skora Borgove skale (u miru i pri naporu) i 6MWT bez obzira da li su bili samo na farmakološkoj terapiji ili kombinaciji farmakološke terapije i respiratorne rehabilitacije. Bolesnici sa veoma teškom HOBP koji su lečeni kombinovanom farmakološkom terapijom i respiratornom rehabilitacijom takođe su ostvarili statistički značajno poboljšanje tih parametara. Međutim, kod bolesnika sa veoma teškom HOBP koji su lečeni isključivo farmakološkom terapijom došlo je do statistički značajnog poboljšanja PaCO₂, skora Borgove skale u miru i 6MWT, dok nije bilo statistički značajnog poboljšanja PaO₂ i skora Borgove skale u naporu (tabela 1).

S obzirom na takve rezultate, radi utvrđivanja efekata respiratorne rehabilitacije na vrednost ispitivanih parametara, bilo je potrebno utvrditi da li su ostvarena poboljšanja tih parametara veća kod grupa bolesnika sa istovremenom primenom farmakološke terapije i respiratorne rehabilitacije ili kod grupa samo na farmakološkoj terapiji. Stoga, izračunavali smo promene tih parametara, tačnije njihove razlike pre i posle terapije – na primer: $\Delta\text{PaO}_2 = \text{PaO}_2$ posle terapije – PaO_2 pre terapije. Nakon toga su upoređivane dobijene vrednosti promena parametara (ΔPaO_2 , ΔPaCO_2 , ΔBorg , Δ6MWT)

Tabela 1

Pregled statističke značajnosti poboljšanja testiranih parametara pre i nakon terapije u svim grupama bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP)

Parametar	I (umerena HOBP)		II (teška HOBP)		III (veoma teška HOBP)	
	IA	IB	II A	II B	III A	III B
PaO ₂	$t = 4,41;$ $p < 0,01$	$t = 3,94;$ $p < 0,01$	$t = 4,85;$ $p < 0,01$	$t = 5,49;$ $p < 0,001$	$t = 4,45;$ $p < 0,01$	$t = 1,03;$ $p > 0,05$ n.s.
PaCO ₂	$t = 4,92;$ $p < 0,001$	$t = 6,69;$ $p < 0,001$	$t = 4,66;$ $p < 0,01$	$t = 7,21;$ $p < 0,001$	$t = 3,08;$ $p < 0,05$	$t = 3,24;$ $p < 0,05$
Borg (u miru)	$z = -2,80$ $p < 0,01*$	$z = -2,80$ $p < 0,01*$	$z = -2,80;$ $p < 0,01*$	$z = -2,80;$ $p < 0,01*$	$z = -2,80;$ $p < 0,01*$	$z = 6,00;$ $p < 0,001*$
Borg (napor)	$z = -2,80$ $p < 0,01*$	$z = -2,80$ $p < 0,01*$	$z = -2,80;$ $p < 0,01*$	$z = -2,80;$ $p < 0,001*$	$z = -2,80;$ $p < 0,01*$	$z = 1,00;$ $p > 0,05$ n.s.
6MWT	$t = 45,79;$ $p < 0,001$	$t = 61,84;$ $p < 0,001$	$t = 44,33;$ $p < 0,001$	$t = 38,14;$ $p < 0,001$	$t = 10,69;$ $p < 0,001$	$t = 2,58;$ $p < 0,05$

A – farmakološka terapija + respiratorna rehabilitacija; B – farmakološka terapija; PaO₂ – parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi; PaCO₂ – parcijalni pritisak ugljen-dioksida u arterijskoj krvi; 6MWT – 6-minutni test pešačenja; *kod utvrđivanja razlike pre i nakon terapije vrednosti su upoređivane t testom za uparene uzorke (ako je koeficijent varijacije bio manji od 30%), a kad uslov za koeficijent varijacije nije bio ispunjen korišćen je Wilcoxonov test za mešovane parove. U tabeli su date vrednosti t testa i odgovarajuća verovatnoća (p).

grupe bolesnika koja je imala kombinovanu farmakološku terapiju i respiratornu rehabilitaciju sa promenama parametara (Δ PaO₂, Δ PaCO₂, Δ Borg, Δ 6MWT) grupe bolesnika samo na farmakološkoj terapiji. Dobijeni rezultati prikazani su u tabelama 2, 3 i 4. Uočava se da je kod svih grupa bolesnika sa HOBP koji su lečeni kombinacijom farmakološke tera-

pije i respiratorne rehabilitacije došlo do statistički značajno većeg poboljšanja vrednosti PaO₂, skora Borgove skale i 6MWT, a da su statistički značajno veće poboljšanje vrednosti PaCO₂ imali samo bolesnici sa veoma teškom HOBP lečeni kombinacijom farmakološke terapije i respiratorne rehabilitacije.

Tabela 2

Prosečne promene vrednosti testiranih parametara u grupi ispitanika sa umerenom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP)

Parametar	IA grupa $\bar{x} \pm SD$	IB grupa $\bar{x} \pm SD$	Mann-Whitney U test		
Δ PaCO ₂ (mmHg)	-2,67±1,71	-2,78±1,31	$U = 47,5$	$z = -0,189$	$p > 0,05$ n.s.
Δ PaO ₂ (mmHg)	9,53±6,83	3,06±2,46	$U = 11,5$	$z = -2,914$	$p < 0,01$
Δ Borg (u miru)	-1,20±0,48	-1,65±0,24	$U = 20,5$	$z = -2,356$	$p < 0,05$
Δ Borg (napor)	-2,55±0,60	-1,10±0,32	$U = 1,5$	$z = -3,892$	$p < 0,001$
Δ 6-minutni test pešačenja (m)	178,00±12,29	111,00±5,68	$U = 0,0$	$z = -3,882$	$p < 0,001$

IA – farmakološka terapija + respiratorna rehabilitacija; IB – farmakološka terapija; Δ – razlika vrednosti parametara pre i posle terapije; PaO₂ – parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi; PaCO₂ – parcijalni pritisak ugljen-dioksida u arterijskoj krvi

Tabela 3

Prosečne promene vrednosti testiranih parametara u grupi bolesnika sa teškom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP)

Parametar	IIA grupa $\bar{x} \pm SD$	IIB grupa $\bar{x} \pm SD$	Mann-Whitney U test		
Δ PaCO ₂ (mmHg)	-2,48±1,68	-3,67±1,61	$U = 33,0$	$z = -1,286$	$p > 0,05$
Δ PaO ₂ (mmHg)	8,68±5,66	4,43±2,55	$U = 23,5$	$z = -2,005$	$p < 0,05$
Δ Borg (u miru)	-2,25±0,68	-1,90±0,21	$U = 27,0$	$z = -1,877$	$p < 0,05$
Δ Borg (napor)	-3,15±0,78	-0,90±0,32	$U = 0,0$	$z = -4,002$	$p < 0,001$
Δ 6-minutni test pešačenja (m)	133,00±9,49	89,00±7,38	$U = 0,0$	$z = -3,838$	$p < 0,001$

IIA – farmakološka terapija + respiratorna rehabilitacija; IIB – farmakološka terapija; Δ – razlika vrednosti parametara pre i posle terapije; PaO₂ – parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi; PaCO₂ – parcijalni pritisak ugljen dioksida u arterijskoj krvi

Tabela 4

Prosečne promene vrednosti testiranih parametara u grupi bolesnika sa veoma teškom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP)

Parametar	IIIA grupa $\bar{x} \pm SD$	IIIB grupa $\bar{x} \pm SD$	Mann-Whitney U test		
Δ PaCO ₂ (mmHg)	-6,47±6,65	-4,00±3,91	$U = 41,5$	$z = -0,643$	$p < 0,05$
Δ PaO ₂ (mmHg)	10,16±7,23	1,51±4,63	$U = 13,0$	$z = -2,835$	$p < 0,01$
Δ Borg (u miru)	-2,40±0,46	-0,80±0,42	$U = 0,0$	$z = -3,955$	$p < 0,001$
Δ Borg (napor)	-2,70±0,82	-0,10±0,32	$U = 0,0$	$z = -4,004$	$p < 0,001$
Δ 6-minutni test pešačenja (m)	97,00±28,69	22,00±27,00	$U = 0,0$	$z = -3,803$	$p < 0,001$

IIIA – farmakološka terapija + respiratorna rehabilitacija; IIIB – farmakološka terapija; Δ – razlika vrednosti parametara pre i posle terapije; PaO₂ – parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi; PaCO₂ – parcijalni pritisak ugljen-dioksida u arterijskoj krvi

Diskusija

Cilj lečenja HOBP je otklanjanje ili ublažavanje simptoma, sprečavanje progresije bolesti, sprečavanje i lečenje komplikacija i egzacerbacija, poboljšanje tolerancije fizičkog napora i smanjenje mortaliteta². Primena respiratorne rehabilitacije kao nefarmakološkog načina lečenja HOBP ima, takođe, za cilj da redukuje simptome, dovede funkciju pluća u optimalni nivo, stabilizuje bolest i da smanji troškove lečenja³.

Patološke promene koje se sreću u HOBP posledica su hronične inflamacije koja u centralnim disajnim putevima dovodi do oštećenja i disfunkcije cilija i do povećanja submukoznih žlezda koje luče sluz. Usled toga dolazi do nagomilavanja viskoznog sekreta. Ta opstrukcija je reverzibilna. Otklanja se primenom pulmonalne fizioterapije: perkusijom grudnog koša i položajnom (posturalnom) drenažom koja, koristeći silu zemljine teže, omogućava pomeranje sekreta do tusingenih zona. Potom se kontrolisanim kašljem sekret izbacuje iz disajnih puteva bez izazivanja ili pogoršavanja već postojećeg bronhospazma (što se sreće kod uobičajenog načina iskašljavanja). Time se poboljšavaju mukocilijarni klijens i toaleta bronha³. Uklanjanjem sekreta smanjuje se otpor u disajnim putevima, povećava obim ventilacije i intrapulmonalna razmena gasova.

Drenaža je rađena kod sedam naših bolesnika (5 bolesnika sa veoma teškom i 2 bolesnika sa teškom HOBP) s obzirom da su iskašljavali najmanje 10 ml sputuma dnevno, što je uslov za sprovođenje drenaže. U toku drenaže kod tih bolesnika dolazilo je do poboljšanja mukocilijarnog klijensa što se manifestovalo povećanjem količine iskašljanog sputuma (maksimalne vrednosti bile su 45 ml sputuma u toku dana). Dužina sprovođenja drenaže je bila individualna i iznosila je od 8 do 12 dana. Nakon završene drenaže nijedan od dva bolesnika sa teškom HOBP nije iskašljavao. Bolesnici koji nisu imali respiratornu rehabilitaciju, a takođe su ispunjavali uslove za drenažu (jedan bolesnik sa umerenom HOBP, dva bolesnika sa teškom HOBP i tri bolesnika sa veoma teškom HOBP), nakon završene medikamentne terapije i dalje su iskašljavali više od 10 ml sputuma dnevno, što dovodi do zaključka da je drenaža, kao deo programa respiratorne rehabilitacije naših bolesnika, omogućila efikasniju eliminaciju sekreta iz njihovih disajnih puteva.

U malim disajnim putevima postoji opstrukcija usled remodelovanja kao odgovora na inflamaciju koju pokreću faktori rizika. Destrukcija plućnog parenhima dovodi do gubitka retraktilnosti pluća i veće sklonosti ka kolapsu disajnih puteva. Opstrukcija i smanjenje retraktilnih sila dovode do preranog zatvaranja disajnih puteva u ekspirijumu kada elastične sile grudnog koša uspostavljaju ravnotežu sa silama retraktilnosti pluća ranije nego normalno, odnosno na većim plućnim volumenima. Usled tako nastale hiperinflacije pluća dolazi do skraćivanja dužine inspiratornih mišića i povećanja njihovog rada (savlađuju silu retraktilnosti pluća, ali i grudnog koša). Skraćivanje dužine inspiratornih mišića smanjuje njihovu kontraktilnu moć, a povećani rad dovodi do njihovog zamora, što, sve zajedno, smanjuje obim ventilacije⁴.

Dijafragma je zbog hiperinflacije zaravnjena što skraćuje njenu dužinu, a time smanjuje i njenu kontaktilnu moć i funkciju glavnog inspiratornog mišića. I pored toga, dijafragma dugo ne pokazuje znake zamora^{5, 6}. Napredovanjem bolesti, dolazi do opadanja snage i izdržljivosti dijafragme i svih drugih inspiratornih mišića, što dovodi do nastanka hiperkapnije, dispnoje i redukcije fizičke kondicije⁷⁻¹¹. Dispnoja, glavni simptom u HOBP, u početku bolesti javlja se samo pri većem fizičkom naporu. Progresijom bolesti i pogoršanjem plućne funkcije dispnoja postaje izraženija te se javlja i u mirovanju.

U cilju popravljaja funkcije respiratornih mišića primenjuje se trening respiratorne muskulature (vežbe produženog ekspirijuma, vežbe dijafragmalnog disanja, dirigovana ventilacija). Savladavanje tehnike produženog ekspirijuma (izdisaj kroz stisnute usne) produžava ekspirijum i sprečava prevremeni kolaps malih disajnih puteva. Ovakav način disanja uz dirigovanu ventilaciju (bolesnik se uči da usporeno i duboko diše) smanjuje učestalost disajnih pokreta (frekvenciju disanja) i održava disajne puteve duže otvorene u toku ekspirijuma. Time se smanjuje rad respiratorne muskulature, povećava disajni volmen i razmena gasova u plućima što se može zaključiti na osnovu porasta saturacije hemoglobina arterijske krvi kiseonikom (SATO₂) i pada vrednosti PaCO₂, poboljšanja fizičke kondicije i smanjenja dispnoje^{12, 13}.

Vežbe dijafragmalnog disanja jačaju snagu i izdržljivost dijafragme, usklađuju trbušno i grudno disanje, a smanjuju i rad disajne muskulature¹⁴. Poboljšanje plućne ventilacije nakon ovih vežbi dokazuje se smanjenjem hiperinflacije, porastom PaO₂ i padom PaCO₂¹⁵.

Fizički trening je neizostavni deo svakog programa respiratorne rehabilitacije¹⁶, jer bolesnici sa HOBP pored respiratornih simptoma imaju i ograničenu sposobnost za fizički rad i podnošenje napora, kao posledicu disfunkcije skeletnih mišića. Slabost perifernih mišića nastaje usled inaktivnosti bolesnika, sistemske inflamacije (ekstrapulmonalni efekat HOBP) i korišćenja kortikosteroida¹⁷. Takođe, hipoksija može da smanji fizičku snagu i kondiciju obolelog izazivanjem laktične acidoze već pri manjem naporu¹⁸. Duži programi fizičkog treninga daju bolje efekte¹⁹⁻²¹. Međutim, kraći intenzivni program u trajanju od 3 do 4 nedelje (koji smo sproveli kod naših bolesnika) može dati dobre i prihvatljive efekte¹⁶. Trening se planira i dozira za svakog bolesnika individualno. Učestalost fizičkog vežbanja varira od dnevnog do nedeljnog (uobičajeno je tri puta nedeljno), u trajanju od 10 do 45 minuta (optimalno 30 minuta). Ukoliko bolesnik ne može da podnese planirani intenzitet vežbanja prevodi se na manji intenzitet ili tokom vežbanja ima intervale odmora. Utvrđeno je da čak i takvi programi vežbanja smanjuju intenzitet simptoma obolelog²².

Program fizičkog vežbanja bazira se na treningu donjih ekstremiteta. Najčešće, primenjuje se pešačenje, trening na bicikl-ergometru ili oba zajedno. Pešačenje po ravnom ili kombinacija pešačenja i trčanja najprihvatljivija je za bolesnika. S obzirom da veći broj dnevnih životnih aktivnosti iziskuje korišćenje gornjih ekstremiteta radi se i trening ruku (ručnim ergobiciklom, razvlačenje elastične trake, podizanje tegova). Te vežbe povećavaju snagu i izdržljivost mišića ruku i ramenog

pojasa pomoćnih disajnih mišića¹⁴ i smanjuju dispnoju pri aktivnostima pri kojima su ovi mišići angažovani²³.

Kod bolesnika koji su učestvovali u našem ispitivanju, koji su lečeni i jednom i drugom vrstom terapije (farmakološkom terapijom i respiratornom rehabilitacijom) primenili smo sve navedene tehnike respiratorne rehabilitacije. Primenom pulmonalne fizioterapije uklanjali smo reverzibilni uzrok opstrukcije disajnih puteva u HOBP (nagomilani sekret) i tako popravljali ventilaciju kod naših bolesnika. Učeći kako da smanje frekvenciju svog disanja, bolesnici su povećavali ventilaciju povećanjem disajnog volumena čime su je činili efikasnijom. Treningom respiratorne muskulature jačali smo snagu i kontraktilnu sposobnost njihovih inspiratornih mišića, naročito dijafragme, čime je smanjivan prerani kolaps disajnih puteva i, takođe, povećavana ventilacija, što je dovelo do poboljšanja vrednosti PaO₂ i PaCO₂.

Fizički trening sproveden je kao pešačenje po ravnom, tri puta nedeljno, u trajanju od 30 minuta i do postizanja 60% maksimalnog pulsa bolesnika. Istovremeno, bolesnici su imali i trening gornjih ekstremiteta – podizanje ruku (sa ili bez tegova) do nivoa ramena. Vežbanjem su povećavali sna-

gu treniranih mišića što je povećalo njihovu fizičku kondiciju i omogućilo im veću pokretljivost, a kao rezultat dalo povećanje vrednosti 6MWT. Povećanje fizičke kondicije, uz poboljšanje ventilacije i vrednosti respiratornih gasova, naročito PaO₂, uzrokovalo je smanjenje intenziteta dispnoje što smo utvrdili kroz smanjenje skora Borgove skale u miru i pri naporu.

Primenjene tehnike respiratorne rehabilitacije kod bolesnika bile su u sinergizmu sa farmakološkom terapijom. Rezultat toga bilo je poboljšanje vrednosti respiratornih gasova, povećanje fizičke kondicije i smanjenje intenziteta dispnoje, što je u skladu sa dostupnim podacima iz literature²⁴⁻²⁶.

Zaključak

Bolesnici sa HOBP koji su bili podvrgnuti farmakološkoj terapiji i respiratornoj rehabilitaciji imali su statistički značajno veće poboljšanje ispitivanih parametara u odnosu na bolesnike lečene isključivo farmakološkom terapijom. To pokazuje da je kod bolesnika sa HOBP opravdana primena respiratorne rehabilitacije kao potpore farmakološkoj terapiji.

L I T E R A T U R A

1. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23(6): 932–46.
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(6): 532–55.
3. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(12): 1390–413.
4. Weiner P, McConnell A. Respiratory muscle training in chronic obstructive pulmonary disease: inspiratory, expiratory, or both? *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11(2): 140–4.
5. Levine S, Kaiser L, Lefterovich J, Tikunov B. Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1997; 337(25): 1799–806.
6. Levine S, Gregory C, Nguyen T, Shrager J, Kaiser L, Rubinstein N, et al. Bioenergetic adaptation of individual human diaphragmatic myofibers to severe COPD. *J Appl Physiol* 2002; 92(3): 1205–13.
7. Perez T, Becquart LA, Stach B, Wallaert B, Tonnel AB. Inspiratory muscle strength and endurance in steroid-dependent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(2): 610–5.
8. Bégin P, Grassino A. Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(5 Pt 1): 905–12.
9. Killian KJ, Jones NL. Respiratory muscles and dyspnea. *Clin Chest Med* 1988; 9(2): 237–48.
10. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(6 Pt 1): 2021–31.
11. Maltais F, Simard AA, Simard C, Jobin J, Desgagnés P, LeBlanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(1): 288–93.
12. Gosselink R. Controlled breathing and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Rehabil Res Dev* 2003; 40(5 Suppl 2): 25–33.
13. Gosselink R. Breathing techniques in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Chron Respir Dis* 2004; 1(3): 163–72.
14. Pulmonary rehabilitation-1999. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(5 Pt 1): 1666–82.
15. Vitacca M, Clini E, Bianchi L, Ambrosino N. Acute effects of deep diaphragmatic breathing in COPD patients with chronic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1998; 11(2): 408–15.
16. Fuchs-Climent D, Le Gallais D, Varray A, Desplan J, Cadopi M, Préfant C. Quality of life and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease: effects of a short and intensive inpatient rehabilitation program. *Am J Phys Med Rehabil* 1999; 78(4): 330–5.
17. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(4 Pt 2): S1–40.
18. Somfay A, Pórszász J, Lee SM, Casaburi R. Effect of hyperoxia on gas exchange and lactate kinetics following exercise onset in nonhypoxemic COPD patients. *Chest* 2002; 121(2): 393–400.
19. Salman GF, Mosier MC, Beasley BW, Calkins DR. Rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2003; 18(3): 213–21.
20. World Health Organization. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Geneva: World Health Organization; 2003.
21. Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, Martin S, Wong E, Guyatt GH, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD003793.
22. Bernard S, Whittom F, Leblanc P, Jobin J, Belleau R, Bérubé C, et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(3): 896–901.

23. Epstein SK, Celli BR, Martinez FJ, Couser JJ, Roa J, Pollock M, et al. Arm training reduces the VO₂ and VE cost of unsupported arm exercise and elevation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 1997; 17(3): 171–7.
 24. Weiner P, Magadle R, Beckerman M, Weiner M, Berar-Yanay N. Maintenance of inspiratory muscle training in COPD patients: one year follow-up. *Eur Respir J* 2004; 23(1): 61–5.
 25. Sudo E, Tanuma S, Yoshida A, Takahashi Y, Kobayashi C, Ohama Y. The effects of pulmonary rehabilitation with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2001; 38(6): 780–4. (Japanese)
 26. Takigawa N, Tada A, Soda R, Takahashi S, Kawata N, Shibayama T, et al. Comprehensive pulmonary rehabilitation according to severity of COPD. *Respir Med* 2007; 101(2): 326–32.
- Rad je primljen 6. III 2008.



Neželjena dejstva dugotrajne, kontinuirane primene visokih doza albendazola u lečenju ehinokokne bolesti

Adverse effects of longterm, continual administration of high doses of albendazole in the treatment of echinococcal disease

Miodrag Jevtić*, Dragan Mikić†, Gordana Arsić-Komljenović‡, Nebojša Stanković*,
Elizabeta Ristanović§, Goran Sjenčić||, Snežana Janičijević-Hudomal¶

Vojnomedicinska akademija, *Uprava, †Klinika za infektivne i tropske bolesti, §Odeljenje za moral i
odnose sa javnošću, ||Institut za radiologiju, Beograd; ‡Visoka strukovna medicinska škola
„Milutin Milanković“, Beograd; Medicinski fakultet, ¶Institut za farmakologiju,
Priština/Kosovska Mitrovica

Apstrakt

Uvod/Cilj. Savremeno lečenje cistične ehinokokoze, pored hiruškog tretmana i perkutane drenaže ciste, podrazumeva i primenu albendazola kao samostalnog vida terapije. Međutim, bojazan kliničara od ozbiljnih neželjenih dejstava visokih doza albendazola, pre svega porasta aktivnosti serumskih transaminaza, veoma često rezultuje subdoziranjem leka i pogrešnim zaključcima o njegovoj efikasnosti i bezbednosti. Cilj ovog rada bio je da se ispituju neželjena dejstva dugotrajne, kontinuirane primene visokih doza albendazola u lečenju bolesnika sa ehinokoknom bolešću. **Metode.** U studiju je bilo uključeno 42 bolesnika sa ehinokoknom bolešću (prosečna starost $40,4 \pm 18,3$ godine) koji su lečeni kontinuiranom primenom albendazola u trajanju od četiri do šest meseci. Prva podgrupa od 27 bolesnika dobijala je 15–20 mg/kg, a druga od 15 bolesnika 21–25 mg/kg telesne mase albendazola na dan. Bolesnici u kontrolnoj grupi (18 operisanih, šest sa perkutanom drenažom ciste) dobijali su 800 mg albendazola dnevno (< 15 mg/kg telesne mase) u ciklusima po 28 dana (do tri ciklusa) sa dvonedeljnim pauzama između ciklusa. **Rezultati.** U ispitivanoj grupi neželjene reakcije na albendazol registrovane su kod 20 (47,6%), a u kontrolnoj kod šest (30,0%) bolesnika. Bolesnici u ispitivanoj grupi, u odnosu na kontrolnu grupu, češće su imali povišenu aktivnost serumskih transaminaza (35,7% *vs* 25,0%, $p < 0,05$), posebno oni koji su dobijali veće doze albendazola. Prosečne vrednosti aktivnosti transaminaza u serumu tokom drugog i trećeg meseca terapije kod ovih bolesnika, u odnosu na bolesnike iz kontrolne grupe, bile su značajno veće ($p < 0,05$). Primena albendazola bila je zbog neželjenih reakcija obustavljena kod tri (7,1%) bolesnika u ispitivanoj grupi, kod dva (4,8%) bolesnika zbog izrazitog porasta aktivnosti transaminaza, a kod jednog zbog pojave mialgija i porasta aktivnosti kreatin kinaze u serumu. Nakon obustave terapije kod svih bolesnika došlo je do normalizacije aktivnosti serumskih enzima. **Zaključak.** Dugotrajna, kontinuirana primena visokih doza albendazola kod bolesnika sa cističnom ehinokokozom, u odnosu na one koji albendazol dobijaju u ciklusima, dovodi do statistički značajnog povećanja aktivnosti transaminaza u serumu, ali kod većine bolesnika dolazi do njihove normalizacije do kraja posmatranog perioda od šest meseci.

Ključne reči:

ehinokokoza; albendazol; lekovi, odnos doza-reakcija; lekovi, toksičnost.

Abstract

Background/Aim. Modern treatment of cystic echinococcosis, except for surgical treatment and percutaneous drainage of cyst considers also administration of albendazole as a type of individual therapy. However, clinicians fear of the serious adverse effects of high doses of albendazole, first of all the elevation of serum transaminases activity, very frequently results in subdosing of albendazole and wrong conclusions its efficacy and safety. The aim of this study was to investigate adverse effects of a longterm, continual administration of high doses of albendazole in the treatment of patients with echinococcal disease. **Methods.** A total of 42 patients (mean age 40.4 ± 18.3 years) with echinococcal disease were included in the study. They were treated with continual administration of high doses of albendazole within the period of 4 to 6 months. The subgroups of 27 and 15 patients were treated with 15–20 mg/kg/day and with 21–25 mg/kg/day albendazole, respectively. The patients in the control group (18 with surgical treatment, 6 with percutaneous drainage of cyst) were treated with 800 mg albendazole per day (< 15 mg/kg body weight) in the cycles of 28 days (1–3 cycles) and a two-week pause between them. **Results.** In the study group adverse effects of albendazole were registered in 20 (47.6%), whereas in the control group in 6 (30.0%) of the patients. In both subgroups elevated activity of serum transaminases were found more frequently in the study group compared to the control one (35.7% vs 25%, $p < 0.05$), especially in the patients who were treated with higher doses of albendazole. The patients in the study group, compared to the patients in the control group had significantly higher mean activity of serum alanin aminotransferase in the course of the second and third month of the therapy ($p < 0.05$). Administration of albendazole due to adverse effects was stopped in 3 (7.1%) of the patients in the study group. Two (4.8%) of them had a very high activity of serum transaminases and one had a muscle pains and high activity of serum creatine kinase. After the interruption of the therapy we documented a normalization of serum enzyme levels in all the patients. **Conclusion.** Longterm, continual administration of high doses of albendazole in the patients with echinococcal disease results in significant elevation of serum transaminases activity, compared to the patients treated with albendazole in the cycles, but in the majority of the patients serum transaminases activity was normalized by the end of a 6-month period.

Key words:

echinococcosis; albendazole; dose-response relationship, drug; drug toxicity.

Uvod

Cistična ehinokokoza je parazitno oboljenje sa osobinama spororastućeg tumora izazvano larvama *Echinococcus granulosus*-a. Bolest je veoma česta u endemskim regionima, a javlja se sporadično i u ostalim delovima sveta. Najčešće se registruje u jetri, plućima i slezini (mnogo ređe u drugim organima i tkivima) u vidu unilokularnih ili multilokularnih cisti i kao multicistična i diseminovana bolest¹⁻¹⁹. Savremeno lečenje ehinokokoze podrazumeva tri različita terapijska modaliteta: a) hirurški tretman, uključujući i laparoskopsku hirurgiju, b) perkutanu drenažu ciste pod kontrolom ultrazvuka i c) medikamentni tretman antihelminthicima^{2-7, 20-34}. Eminentni stručnjaci u ovoj oblasti neosporno su dokazali pozitivan učinak pre- i postoperativne primene antihelmintika, pre svega albenadazola, a značaj primene albendazola potvrđen je i u kombinaciji sa perkutanom drenažom ehinokokne ciste^{2, 20, 35, 36}. S druge strane, kada je u pitanju primena albendazola kao samostalnog vida lečenja ehinokokne bolesti, iako su kriterijumi za njegovo uključivanje i procenu njegovog terapijskog učinka jasno definisani, još uvek postoje brojne dileme. Tako, na primer, konačni konsenzus o optimalnoj dozi, dužini i dinamici primene albendazola još uvek nije postignut, što u kliničkoj praksi veoma često rezultuje subdoziranjem leka, a kao posledica toga donose se neopravdana zaključci o njegovoj (ne)efikasnosti i/ili bezbednosti²⁴⁻³⁴. Rezultati nekoliko studija tokom prethodnih godina pokazali su da je uspeh kontinuirane, višemesečne primene albendazola kod ehinokokne bolesti značajno veći, u odnosu na uobičajenu primenu leka u dozama 800 mg dnevno, u ciklusima po 28 dana sa dvonedeljnim pauzama između ciklusa i da nije praćen značajnijim neželjenim dejstvima^{4, 24, 25, 28, 31, 34}. Međutim, na osnovu postojećih podataka iz literature još uvek se ne može sa sigurnošću zaključiti da li kontinuirana, dugotrajna primena visokih doza albendazola može biti povezana sa težim i/ili ireverzibilnim neželjenim dejstvima ovoga leka.

Cilj rada bio je da se ispita postojanje, učestalost i težina neželjenih dejstava u toku višemesečne, kontinuirane primene visokih doza albendazola kod bolesnika sa ehinokoknom bolešću.

Metode

U ovu prospektivnu studiju bilo je uključeno 42 bolesnika sa cističnom ehinokokozom (18 žena i 24 muškarca), prosečne starosti 40,4±18,3 (11-67) godina, koji su u periodu od januara 1998. do januara 2008. godine ispitivani i lečeni u Klinici za infektivne i tropske bolesti Vojnomedicinske akademije. Kod 29 (69,0%) od ukupnog broja obolelih registrovana je jedna ili više cisti samo u jetri, kod 11 bolesnika (26,2%) diseminovana ehinokokna bolest (ciste u najmanje dve od sledećih lokalizacija: jetra, pluća, slezina, trbuh, mala karlica, mozak, kičmeni pršljenovi, međukomorska pregrada srca) i kod dva bolesnika (4,8%) po jedna cista u bubregu. Broj, veličina i morfologija cisti (debljina zida, postojanje kalcifikacija i cisti ćerki), kao i degenerativne promene u cistama tokom terapije su određivani korišćenjem ultrasonografije i kompjuterizovane tomografije, a potvrda

dijagnoze vršena je dokazivanjem antitela prema antigenima *Echinococcus granulosus*. Lečenje je sprovedeno primenom albendazola, na osnovu opšteprihvaćenih kriterijuma za medikamentnu terapiju ehinokokne bolesti, kod: a) bolesnika sa unilokularnim cistama tanjih zidova prečnika do 10 cm, bez kalcifikacija u zidu, b) bolesnika sa visokim operativnim rizikom i c) onih bolesnika koji nisu prihvatili drugi vid lečenja^{24, 25, 29, 34}. Albendazol je ordiniran peroralno (tablete od 200 i 400 mg), kontinuirano, u dozama većim od 15 mg/kg telesne mase, podeljeno u dve ili tri dnevne doze, maksimalno šest meseci. Početna dnevna doza leka je bila od 800 do 1 200 mg (15,6-17,8 mg/kg telesne mase) i kod svih bolesnika postepeno je povećavana u toku prvog meseca terapije. Maksimalna dnevna doza iznosila je 1 800 mg dnevno. Bolesnici su bili podeljeni u dve podgrupe. U prvoj grupi bilo je 27 bolesnika koji su dobijali 15-20 mg/kg, a u drugoj 15 bolesnika koji su dobijali 21-25 mg/kg telesne mase albendazola dnevno.

Kontrolnu grupu činila su 24 bolesnika koji su albendazol dobijali pre- i postoperativno (18 bolesnika), odnosno pre i u toku perkutane drenaže ehinokokne ciste (šest bolesnika), u ciklusima od po 28 dana (1-3 ciklusa) sa 14 dana pauze između ciklusa. Dnevna doza albendazola za sve bolesnike bila je 800 mg (9,2-14,1 mg/kg telesne mase).

Pre početka terapije i potom na svakih 14 dana kod svih bolesnika, kako u ispitivanoj, tako i u kontrolnoj grupi, uz anamnezu i klinički pregled određivani su kompletna krvna slika sa leukocitnom formulom, kao i vrednosti transaminaza, bilirubina, albumina, ureje, kreatinina, glukoze, natrijuma i kalijuma u krvi i analiziran je celokupni urin. Istovremeno, registrovani su neželjeni efekti albendazola. Pre početka lečenja, svi bolesnici detaljno su upoznati sa očekivanim pozitivnim efektima i poznatim neželjenim efektima albendazola, kao i sa neophodnošću redovnih kontrola u toku primene terapije. Kod svih bolesnika su kao uzrok povišene aktivnosti transaminaza u serumu isključeni drugi hepatotoksički lekovi, a kod bolesnika sa veoma visokom aktivnošću transaminaza i uzročnici virusnih hepatitisa i najčešći hepatotropni virusi.

Rezultati su prikazani kao brojevi, procentne i srednje vrednosti ± SD. Za procenu značajnosti razlika između pojedinih grupa korišćen je Studentov *t* test. Nivo verovatnoće $p < 0,05$ smatran je statistički značajnim.

Rezultati

U prvom delu ove studije ispitivan je uticaj doze, dužine i načina primene albendazola na pojavu neželjenih dejstava terapije kod bolesnika sa ehinokoknom bolešću. U ispitivanoj grupi neželjene reakcije na albendazol registrovane su kod 20 (47,6%), a u kontrolnoj grupi kod šest (30,0%) bolesnika, što je predstavljalo statistički značajnu razliku ($p < 0,05$). U prvoj grupi kod šest (14,2%) bolesnika registrovan je bol u nivou desnog rebarnog luka, kod pet (11,9%) osećaj mučnine, a kod jednog (2,4%) bolovi u mišićima uz porast aktivnosti kreatin kinaze u serumu. Pored toga, u ovoj grupi u toku primene albendazola kod 15 (35,7%) bolesnika registrovan je porast aktivnosti serum-

skih transaminaza, što je u odnosu na kontrolnu grupu, u kojoj je povišenu aktivnost transaminaza imalo šest (25,0%) bolesnika predstavljalo statistički značajnu razliku ($p < 0,05$). Rezultati ovih ispitivanja prikazani su u tabeli 1, u kojoj se može uočiti da je kontinuiranu terapiju albenda-

meseca terapije na osnovu procene da je postignut maksimalni učinak terapije (kod 29 ili 69,0% bolesnika) i zbog „izostanka saradnje“ (kod pet ili 11,9% bolesnika). U toku primene leka (spontano ili nakon privremenog smanjenja doze) kod pojedinih bolesnika došlo je do normalizacije

Tabela 1
Uticao načina primene albendazola na aktivnost transaminaza u serumu kod bolesnika sa cističnom ehinokokozom

Dužina primene (meseci)	Bolesnici sa povišenom aktivnošću transaminaza u serumu tokom primene različitih doza albendazola (%)			
	kontinuirana primena			primena u ciklusima (9–14 mg/kg /dan)
	podgrupa A (15–20 mg/kg/dan)	podgrupa B (21–25 mg/kg/dan)	svi bolesnici (15–25 mg/kg /dan)	
1	6/27 (22,2)	4/15 (26,6)	10/42 (23,8)	5/24 (20,8%)
2	7/27 (25,9)	6/15 (40,0)	13/42 (30,9)	4/16 (25,0%)
3	8/27 (29,6)*†	6/15 (40,0)	14/42 (33,3)	2/6 (33,3%)
4	6/26 (23,1)	5/14 (35,7)†	11/40 (27,5)	–
4–5	4/18 (22,2)	2/7 (28,6)	6/25 (24,0)	–
5–6	2/9 (22,2)	1/3 (33,3)	3/12 (25,0)	–

*terapija prekinuta u 9. nedelji – 1 bolesnik (aktivnost kreatin kinaza u serumu – 1 520 U/l); †terapija prekinuta u 11. i 14. nedelji – 2 bolesnika (aktivnost alanin aminotransferaze u serumu – 1 220 U/l, odnosno 940 U/l)

zolom u trajanju od dva meseca dobijalo 42 bolesnika, u trajanju od tri meseca 40 (95,2%), a u trajanju od četiri meseca 39 (92,8%) bolesnika. Duže od četiri meseci lečenje je sprovedeno kod 25 (59,5%), duže od pet meseci kod 12 (28,6%), a punih šest meseci kod pet (11,9%) bolesnika. Rezultati, takođe, pokazuju da je povišena aktivnost transaminaza kod bolesnika sa ehinokokozom registrovana pri-

aktivnosti serumskih transaminaza, što je po prekidu, odnosno završetku terapije registrovano kod svih bolesnika uz povlačenje i drugih neželjenih reakcija na albendazol.

U drugom delu ove studije ispitivana je povezanost doze, dužine i načina primene albendazola sa prosečnim nivoom serumske alanin aminotransferaze kod bolesnika sa ehinokokozom, a rezultati su prikazani u tabeli 2. Oni pokazuju

Tabela 2
Uticao načina primene albendazola na aktivnost alanin aminotransferaze u serumu bolesnika sa cističnom ehinokokozom

Dužina primene (meseci)	Aktivnost alanin aminotransferaze u serumu tokom primene albendazola			
	Kontinuirana primena (15–25 mg/kg/dan)		Primena u ciklusima (9–14 mg/kg/dan)	
	Broj bolesnika	$\bar{x} \pm SD$ (min–max)	Broj bolesnika	$\bar{x} \pm SD$ (min–max)
1	42	53,2±36,9 (19–138)	24	39,5±22,7 (24–102)
2	42	124,8±96,3 (26–348)*	16	52,1±45,3 (31–152)
3	42	181,1±365,5 (31–1 220)	6	53,5±42,6 (32–124)
4	40	102,6±152,8 (29–940)	–	–
4–5	25	68,7±73,5 (26–301)	–	–
5–6	12	44,7±29,5 (23–89)	–	–

* $p < 0,05$ u odnosu na kontrolnu grupu koja je albendazol dobijala u ciklusima

bližno kod jedne četvrtine bolesnika tokom svih šest meseci primene albendazola. Međutim, u ispitivanoj grupi počev od 2. do 4. meseca terapije broj bolesnika sa povišenom aktivnošću transaminaza bio je veći u odnosu na ostali period lečenja, posebno u podgrupi koja je dobijala više od 20 mg/kg telesne mase albendazola dnevno. Zbog ozbiljnih neželjenih dejstava albendazola u istom periodu terapija je prekinuta kod ukupno tri (7,1%) bolesnika. Kod dva bolesnika lečenje je prekinuto zbog visokih vrednosti serumskih transaminaza pri dnevnoj dozi albendazola od 19,6 mg/kg telesne mase odnosno 21,5 mg/kg telesne mase, a kod trećeg zbog visokih vrednosti kreatin kinaze pri dnevnoj dozi albendazola od 17,2 mg/kg telesne mase. Kod ostalih bolesnika primena albendazola obustavljena je posle četvrtog

da u toku prva tri meseca kontinuirane primene visokih doza albendazola dolazi do progresivnog porasta prosečne aktivnosti serumske alanin aminotransferaze. Takođe, može se videti da su u ispitivanoj grupi tokom 2. i 3. meseca terapije prosečne vrednosti aktivnosti ovog enzima u serumu, u odnosu na kontrolnu grupu, bile statistički značajno veće ($p < 0,05$). Nakon toga, počev od 4. meseca primene albendazola kod bolesnika na kontinuiranoj terapiji bilo je registrovano postepeno smanjenje aktivnosti alanin aminotransferaze uz normalizaciju njenih vrednosti kod većine bolesnika. Istovremeno kod svih bolesnika određivana je i aktivnost aspartat aminotransferaze u serumu pri čemu je njena vrednost u toku primene albendazola bila u skladu sa vrednostima alanin aminotransferaze.

Diskusija

Ehinokokna bolest predstavlja značajan medicinski i socioekonomski problem u endemskim krajevima mnogih zemalja u razvoju, ali i u pojedinim razvijenim zemljama na svih pet kontinenata. Međutim, importovani slučajevi ehinokokoze i u najnaprednijim društvima sveta mogu za kliničare biti veliki terapijski problem, posebno kada se radi o diseminovanoj bolesti ili retkim i neuobičajenim lokalizacijama ehinokoknih cisti. Ovakvu konstataciju potvrđuju, kako podaci iz literature, tako i naša sopstvena iskustva, prema kojima se ehinokokne ciste osim u jetri, plućima, slezini i bubregu mogu naći i u mozgu, srcu, kostima, kičmenom stubu, mišićima, oku, krvnom sudu, dojci, nadbubregu i drugim organima i tkivima¹⁻¹⁹.

Hirurški tretman, a poslednjih desetak godina i perkutana drenaža ciste u kombinaciji sa medikamentnom terapijom antihelminthicima, predstavljaju „zlatni standard“ u lečenju ehinokokne bolesti^{2, 4, 5, 20, 35-38}. Međutim, kod značajnog broja bolesnika sa diseminovanom ili multiplom ehinokokozom, teškim pridruženim bolestima i/ili višestrukim recidivima ovi terapijski modaliteti ne predstavljaju najoptimalniji izbor u lečenju ehinokokne bolesti. Kod ovih bolesnika, kao i kod onih koji ne prihvataju hirurško lečenje i perkutanu drenažu ciste, kao jedini terapijski izbor ostaje primena antihelminatika kao samostalnog vida terapije. Pored toga, u dobro odabranim slučajevima ehinokokne bolesti primena antihelminatika može predstavljati efikasan, najracionalniji i najjeftiniji oblik lečenja²⁴⁻³⁴. Nažalost, u savremenoj medicinskoj praksi albendazol predstavlja gotovo jedini, najbolji i istovremeno najdostupniji antihelminetik za terapiju ehinokokne bolesti. Mebendazol zbog veoma slabe resorpcije iz digestivnog trakta sve ređe se koristi, a prazikvantel koji je pokazao dobru efikasnost u lečenju ehinokokoze nije registrovan za ovu indikaciju, veoma je skup i teško dostupan u celom svetu^{27, 29}.

Cilj primene albendazola kod bolesnika sa cističnom ehinokokozom jeste postizanje „sterilizacije“ sadržaja „fertilne ciste“ i dezintegracija germinativne membrane čime se zaustavlja dalja sekrecija hidatidne tečnosti, što sledstveno može dovesti do njenog smanjenja, nestanka ili kalcifikacije njenih ostataka. Međutim, postoje brojni problemi u sprovođenju medikamentne terapije ehinokokne bolesti, od kojih su najvažniji nedostatak sigurne parazitološke potvrde vijabilnosti protoskoleksa pre i posle hemioterapije, nepoznavanje prirodnog toka bolesti i mogućnost istovremenog postojanja i mrtvih i živih cisti kod obolelih od ehinokokoze. Naime, postojeći serološki testovi nisu najpouzdaniji u proceni vijabilnosti parazita i uspeha terapije, s obzirom da smanjenje titra antitela može biti odloženo zbog kontinuirane antigene stimulacije uzrokovane perzistiranjem parazitne biomase u uginuloj cisti. Razlike u položaju i broju ehinokoknih cisti, kao i razlike u starosti bolesnika, geografskom poreklu parazita i poreklu životinje predstavljaju, uz rezistenciju na benzimidazole i neželjena dejstva na njihovu primenu, dodatni problem za terapiju^{31, 32, 34, 39}.

Markantna je razlika između pojedinih bolesnika u njihovoj sposobnosti resorpcije albendazola, pa je mogućnost

određivanja koncentracije albendazola u sadržaju ciste kod operisanih bolesnika sa ehinokokozom veoma važna radi utvrđivanja postignutog terapijskog nivoa leka u samoj cisti. Albendazol se dobro resorbuje iz digestivnog trakta, ali zbog slabog difundovanja kroz zid ciste koncentracija njegovog aktivnog metabolita albendazol sulfoksida u hidatidnoj tečnosti može dostići do 22% koncentracije u serumu. *In vitro* je dokazano da je donja efektivna koncentracija albendazol sulfoksida koja deluje na protoskolekse 100 µg/l, a kliničke studije kod operisanih bolesnika sa ehinokokozom pokazale su da se posle primene albendazola u trajanju od 28 dana u dozi od 800 mg dnevno, u sadržaju ciste nalaze protoskoleksi sa izraženim morfološkim promenama sve do dezintegracije. I pored toga, teško je utvrditi korelaciju između koncentracije leka u serumu i cisti i njegovog terapijskog delovanja. Naime, pokazano je da se i u cistama u kojima je zabeležena dovoljna koncentracija albendazola mogu naći vitalni i pokretni protoskoleksi. Za penetraciju albendazola do germinativne membrane i u samu cistu važna je debljina zida ciste, tačnije periciste koja sadrži krvne sudove za ishranu parazita, što neposredno utiče na njegovo doziranje^{2, 40-43}. Zbog toga, doza i dužina terapije moraju se prilagođavati svakom bolesniku, ali i lokalizaciji, veličini i drugim morfološkim karakteristikama ehinokokne ciste. Bolesnici sa većim cistama, multiplom i diseminovanom ehinokokozom, a posebno sa ehinokokozom jetre, centralnog nervnog sistema i kostiju treba da dobijaju veće doze albendazola, u dužem vremenskom periodu, uz pažljivo praćenje pojave neželjenih efekata^{34, 44}.

Prema podacima iz literature, neželjene reakcije na albendazol u toku lečenja ehinokokne bolesti veoma su retko uzrok potpune obustave terapije, a većina autora navodi da privremeno smanjenje, doze ili kratkotrajni prekid primene albendazola rezultuje smanjenjem odnosno potpunim povlačenjem njegovih neželjenih dejstava. Među njima najčešće se registruju porast aktivnosti transaminaza u serumu, bol u truhu i druge gastrointestinalne smetnje, a daleko ređe jaka glavobolja, opadanje kose, trombocitopenija i leukopenija, svrab, anafilaktički šok, urtikarija, pospanost i povišena telesna temperatura^{24, 25, 28-32}. I autori sa naših prostora kod bolesnika sa ehinokokozom jetre koji su lečeni albendazolom u dozama manjim od 15 mg/kg telesne mase registrovali su slične neželjene reakcije, pri čemu terapija nije obustavljena ni kod jednog bolesnika^{4, 26, 33}. Istovremeno, Mikić i sar.³³ zaključili su da je u grupi od 24 bolesnika uspeh kontinuirane primene albendazola bio veći kod onih bolesnika koji su terapiju dobijali kontinuirano. Poslednjih desetak godina rezultati nekoliko kliničkih studija kod bolesnika sa cističnom ehinokokozom pokazali su da kontinuirana primena do 15 mg/kg telesne mase albendazola u trajanju do šest meseci, pa i duže, nije praćena težim, niti češćim neželjenim efektima albendazola u odnosu na terapiju u ciklusima po 28 dana, sa dvonedeljnim pauzama između ciklusa^{25, 28, 31, 32, 45}. Na osnovu toga može se zaključiti da bi se u cilju postizanja boljih rezultata medikamentne terapije cistične ehinokokoze albendazol mogao primeniti i u višim dnevnim dozama, kontinuirano i u dužim vremenskim intervalima. U prilog takvim shvatanjima idu i rezultati Vutove i sar.²⁹ koji su kod bolesnika sa cističnom ehinokokozom primenili gotovo dvostruko

veće dnevne doze mebendazola od uobičajenih, pri čemu nisu imali češće i teže neželjene reakcije na ovu terapiju, a rezultati lečenja su bili značajno bolji. Mebendazol i albendazol spadaju u grupu benzimidazol karbamata sa istim mehanizmom delovanja i istim neželjenim dejstvima, a osnovna razlika je u značajno slabijoj resorpciji mebendazola. Međutim, u dostupnoj literaturi nema jasnih podataka o tome da li je učestalost neželjenih dejstava albendazola u korelaciji sa primenjenom dozom, kao ni da li značajno veće doze od 15 mg/kg telesne mase albendazola mogu biti praćene težim i ireverzibilnim neželjenim dejstvima ovoga leka. Verovatno iz tog razloga, u kliničkoj praksi još uvek se, i pored neophodnosti primene većih doza albendazola u cilju postizanja veće koncentracije leka u cisti i boljeg terapijskog efekta, veoma često sreće njegovo subdoziranje i kratkotrajno davanje u ciklusima, pri čemu su doze albendazola često značajno manje od 15 mg/kg telesne mase. Na osnovu takvih iskustava sa primenom albendazola, neretko se od strane pojedinih autora donose neopravdani i pogrešni zaključci o njegovoj slaboj efikasnosti, a istovremeno o njegovim, gotovo zanemarljivim, neželjenim dejstvima⁷⁻¹⁶.

Rukovodeći se svim napred iznetim činjenicama o medikamentnoj terapiji cistične ehinokokoze, u ovoj studiji terapiju albendazolom sprovodili smo kontinuirano u trajanju od četiri do šest meseci. Dnevnu dozu albendazola smo od početnih 15 mg/kg telesne mase postepeno povećavali u toku prvih mesec dana do maksimalnih 25 mg/kg telesne mase, prilagođavajući je svakom bolesniku uz istovremeno pažljivo praćenje pojave neželjenih dejstava primene leka. Uočili smo da se od neželjenih reakcija na albendazol najčešće registruje porast aktivnosti transaminaza u serumu i to u periodu od 2. do 4. meseca terapije, posebno kod bolesnika koji su albendazol dobijali kontinuirano u dozama većim od 20 mg/kg telesne mase. Pored toga, bolesnici koji su albendazol dobijali kontinuirano, u odnosu na kontrolnu grupu, tokom 2. i 3. meseca terapije imali su značajno više prosečne nivoe aktivnosti transaminaza u serumu. Međutim, dobijeni rezultati nisu ubedljivo potvrdili da je kod bolesnika sa ehinokokozom težina neželjenih dejstava albendazola direktno povezana sa dozom leka, niti da je primena većih doza ovoga leka neposredni razlog za češću obustavu terapije. Naime, kod bolesnika koji su dobijali manje od 20 mg/kg telesne mase albendazola terapija je obustavljena kod dva bolesnika, a kod onih koji su dobijali više od 20 mg/kg telesne mase kod jednog. Istovremeno, aktivnost transaminaza u serumu bila je zna-

čajno veća kod bolesnika koji je dobijao manje doze albendazola i kod njega je terapija prekinuta ranije. Za definitivne zaključke, međutim, potrebne su studije na značajno većem broju bolesnika. Prikaz bolesnika sa mialgijama i porastom aktivnosti kreatin kinaze u serumu u toku terapije ehinokokne bolesti, kao ni objašnjenje za ovu pojavu nismo našli u dostupnoj literaturi. Zbog nesaradnje bolesnika, međutim, kao i činjenice da je po prekidu primene albendazola došlo do povlačenja subjektivnih tegoba i normalizacije aktivnosti ovoga enzima dodatna ispitivanja nismo sprovodili.

Poznato je da u toku primene albendazola dolazi do oslobađanja brojnih antigena iz ehinokokne ciste koji se nalaze u intaktnom parazitu, što ukazuje da težina ehinokokne bolesti indirektno može biti povezana sa ispoljavanjem i težinom neželjenih dejstava albendazola^{34,44}. Mi smo uočili da je tokom terapije porast aktivnosti transaminaza u serumu kod bolesnika sa multiplom ehinokokozom i većim cistama bio izraženiji u odnosu na ostale bolesnike. Ovakvim tvrdnjama u prilog idu i dobijeni rezultati prema kojima je, nezavisno od doze albendazola, do porasta aktivnosti transaminaza u serumu došlo u 2. mesecu, a do njihovog smanjenja posle 4. meseca primene albendazola, odnosno u periodu kada su degenerativne promene u ehinokoknim cistama najizraženije⁴⁴. Takođe, treba napomenuti da je kod najvećeg broja bolesnika privremeno smanjenje doze albendazola tokom terapije rezultovalo smanjenjem ili normalizacijom povišene aktivnosti transaminaza u serumu, a da je po završenoj terapiji kod svih bolesnika došlo do brzog povlačenja svih neželjenih dejstava terapije.

Zaključak

Kontinuirana, višemesečna primena albendazola u dozi 15–25 mg/kg telesne mase, kod bolesnika sa cističnom ehinokokozom može biti praćena dozno-zavisnim i reverzibilnim porastom serumskih transaminaza, posebno kod težih oblika bolesti. Neželjena dejstva albendazola kod ovih bolesnika veoma su retko razlog za prekid terapije. Za definitivne zaključke o međusobnoj povezanosti primenjene doze albendazola i dužine njegove primene, sa jedne strane, i neželjenih reakcija na albendazol i uspeha terapije sa druge strane, posebno kada su u pitanju doze više od 20 mg/kg telesne mase, neophodne su studije na značajno većem broju bolesnika.

L I T E R A T U R A

1. *Willms K*. Echinococcus granulosus. In: *Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR*, editors. *Infections Diseases*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p. 2493–5.
2. *Stanković N*. New approach to surgical treatment of the echinococcal liver disease [thesis]. Belgrade: Military Medical Academy; 1992. (Serbian)
3. *Amir-Jahed AK, Fardin R, Farzad A, Baksbandeh K*. Clinical echinococcosis. *Ann Surg* 1975; 182(5): 541–6.
4. *Mikić D, Trnjak Z, Bojić I, Begović V, Stanković N, Kuprešanin S*, et al. Personal experience in the diagnosis and treatment of hepatic echinococcosis. *Vojnosanit Pregl* 1998; 55(5): 489–99. (Serbian)
5. *Durakbasa CU, Sander S, Sehiralti V, Tireli GA, Tosyalı AN, Mutus M*. Pulmonary hydatid disease in children: outcome of surgical treatment combined with perioperative albendazole therapy. *Pediatr Surg Int* 2006; 22(2): 173–8.
6. *Zerem E, Nuhanić A, Caluk J*. Modified pair technique for treatment of hydatid cysts in the spleen. *Bosn J Basic Med Sci* 2005; 5(3): 74–8.
7. *Yılmaz Y, Kösem M, Ceylan K, Köseoglu B, Yalçınkaya I, Arslan H*, et al. Our experience in eight cases with urinary hydatid disease: a series of 372 cases held in nine different clinics. *Int J Urol* 2006; 13(9): 1162–5.

8. Sandonato L, Cipolla C, Li Petri S, Ciaccio O, Galia M, Cannizzaro F, et al. Giant hepatic hydatid cyst as a cause of small bowel obstruction. *Am Surg* 2006; 72(5): 405–8.
9. Sajiolas M, Stamatakis M, Zervas A, Agapitos E. Hydatid disease of the seminal vesicle: a rare presentation of hydatid cyst. *Int Urol Nephrol* 2006; 38(2): 287–9.
10. Durakebasa MO, Kose O, Islam NC, Kilicoglu G. A primary hydatid cyst of the gracilis: a case report. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2007; 15(1): 118–20.
11. Zubiaurre Lizarralde L, Oyarzabal Pérez I, Ruiz Montesinos I, Guisasaola Gorrotxategi E. Invasion of the portal vein by a hydatid cyst. Review of the literature. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29(7): 405–8. (Spanish)
12. Yilmaz N, Kiyamaz N, Etlik O, Yazici T. Primary hydatid cyst of the brain during pregnancy. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2006; 46(8): 415–7.
13. Herrera A, Martínez AA, Rodríguez J. Spinal hydatidosis. *Spine* 2005; 30(21): 2439–44.
14. Fertin M, Mouquet F, Lallemand R, Gaxotte V, Decoene C, Larrue B, et al. Diagnosis, imaging, and treatment of an unusual cardiac hydatid cyst. *Cardiovasc Pathol* 2006; 15(6): 356–8.
15. Ciurea AV, Giuseppe G, Machinis TG, Coman TC, Fountas KN. Orbital hydatid cyst in childhood: a report of two cases. *South Med J* 2006; 99(6): 620–4.
16. Combalia A, Sastre-Solsona S. Hydatid cyst of gluteus muscle. Two cases. Review of the literature. *Joint Bone Spine* 2005; 72(5): 430–2.
17. Infanger M, Kossmehl P, Grimm D. Surgical and medical management of rare echinococcosis of the extremities: pre- and post-operative long-term chemotherapy. *Scand J Infect Dis* 2005; 37(11–12): 954–7.
18. Dagli AF, Ozgercan MR, Kocakoc E. Hydatid cyst of the breast mimicking inflammatory carcinoma and mastitis. *J Ultrasound Med* 2006; 25(10): 1353–6.
19. Sajiolas MC, Moulakakis KG, Manti C, Kostakis A. Coexistence of primary adrenal hydatid cyst and arterial hypertension: report of a case and review of the literature. *Acta Chir Belg* 2006; 106(6): 719–21.
20. Yagci G, Ustunsoz B, Kaymakcioglu N, Bozlar U, Gorgulu S, Simsek A, et al. Results of surgical, laparoscopic, and percutaneous treatment for hydatid disease of the liver: 10 years experience with 355 patients. *World J Surg* 2005; 29(12): 1670–9.
21. Bret PM, Fond A, Bretagnolle M, Valette PJ, Thiess P, Lambert R, et al. Percutaneous aspiration and drainage of hydatid cysts in the liver. *Radiology* 1988; 168(3): 617–20.
22. Bajjal SS, Basarge N, Srinadh ES, Mittal BR, Kumar A. Percutaneous management of renal hydatidosis: a minimally invasive therapeutic option. *J Urol* 1995; 153(4): 1199–201.
23. Goel MC, Agarwal MR, Misra A. Percutaneous drainage of renal hydatid cyst: early results and follow-up. *Br J Urol* 1995; 75(6): 724–8.
24. Davis A, Dixon H, Pawlowski ZS. Multicentre clinical trials of benzimidazole-carbamates in human cystic echinococcosis (phase 2). *Bull World Health Organ* 1989; 67(5): 503–8.
25. Todorov T, Vutova K, Mechkov G, Petkov D, Nedelkov G, Tonchev Z. Evaluation of response to chemotherapy of human cystic echinococcosis. *Br J Radiol* 1990; 63(751): 523–31.
26. Redžić B, Radulović S, Stanković N, Kilibarda V. Results in the treatment of echinococcosis with albendazole. *Arch Gastroenterohepatol* 1993; 12: 27–32. (Serbian)
27. Redžić B, Radulović S, Stanković N, Redžić-Rosko Z. Praziquantel in the treatment of human echinococcosis. *Vojnosanit Pregl* 1995; 52(2): 155–9. (Serbian)
28. Luchi S, Vincenti A, Messina F, Parenti M, Scasso A, Campatelli A. Albendazole treatment of human hydatid tissue. *Scand J Infect Dis* 1997; 29(2): 165–7.
29. Vutova K, Mechkov G, Vachkov P, Petkov R, Georgiev P, Handjiev S, et al. Effect of mebendazole on human cystic echinococcosis: the role of dosage and treatment duration. *Ann Trop Med Parasitol* 1999; 93(4): 357–65.
30. Keshmiri M, Babarvabdat H, Fattabi SH, Davachi B, Dabiri RH, Baradaran H, et al. A placebo controlled study of albendazole in the treatment of pulmonary echinococcosis. *Eur Respir J* 1999; 14(3): 503–7.
31. Horton RJ. Albendazole in treatment of human cystic echinococcosis: 12 years of experience. *Acta Trop* 1997; 64(1–2): 79–93.
32. Franchi C, Di Vico B, Teggi A. Long-term evaluation of patients with hydatidosis treated with benzimidazole carbamates. *Clin Infect Dis* 1999; 29(2): 304–9.
33. Mikić D, Bojić I, Đokić M, Spasić V. Evaluation of the results of medicamentous therapy of echinococcal liver disease. *Acta Infectologica Yugoslavica* 2000; 5(3): 189–95. (Serbian)
34. Mikić D, Bojić I, Đokić M. Medicamentous therapy of the cystic echinococcosis. *Acta Infectologica Yugoslavica* 2001; 6(1): 103–6. (Serbian)
35. Nasserri Moghaddam S, Abrishami A, Malekzadeh R. Percutaneous needle aspiration, injection, and reaspiration with or without benzimidazole coverage for uncomplicated hepatic hydatid cysts. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD003623.
36. Mikić D, Bojić I, Špeničić G, Đurić P, Đokić M, Begović V. Successful treatment of echinococcal kidney disease with a combination of albendazole administration and percutaneous drainage. *Vojnosanit Pregl* 2001; 58(3): 317–21. (Serbian)
37. Khuroo MS, Dar MY, Yattoo GN, Zargar SA, Janaid G, Khan BA, et al. Percutaneous drainage versus albendazole therapy in hepatic hydatidosis: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 1993; 104(5): 1452–9.
38. Dervenis C, Delis S, Angerinos C, Madariaga J, Milicevic M. Changing concepts in the management of liver hydatid disease. *J Gastrointest Surg* 2005; 9(6): 869–77.
39. Roos MH. The molecular nature of benzimidazole resistance in helminths. *Parasitol Today* 1990; 6(4): 125–7.
40. Puntis MC, Hughes LE. Albendazole. *Lancet* 1983; 2(8361): 1255–6.
41. Glisović L, Kilibarda V, Redžić B, Stanković N, Radulović S. Determination of albendazole and its main metabolite albendazole sulfoxide in the hydatid fluid of human echinococcal cysts using HPLC. *Vojnosanit Pregl* 1993; 50(4): 365–9. (Serbian)
42. Marriner SE, Morris DL, Dickson B, Bogan JA. Pharmacokinetics of albendazole in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30(6): 705–8.
43. Morris DL, Chinnery JB, Georgiou G, Stamatakis G, Golematas B. Penetration of albendazole sulphoxide into hydatid cysts. *Gut* 1987; 28(1): 75–80.
44. Todorov T, Vutova K, Donev S, Ivanov A, Katzarov K, Takov D. The types and timing of the degenerative changes seen in the cysts during and after benzimidazole treatment of cystic echinococcosis. *Ann Trop Med Parasitol* 2005; 99(7): 649–59.
45. Scheuring UJ, Seitz HM, Wellmann A, Hartlapp JH, Tappe D, Brehm K, et al. Long-term benzimidazole treatment of alveolar echinococcosis with hematogenic subcutaneous and bone dissemination. *Med Microbiol Immunol* 2003; 192(4): 193–5.

Rad je primljen 29. IV 2008.



Stem cell harvesting protocol research in autologous transplantation setting: large volume vs. conventional cytapheresis

Ispitivanje protokola prikupljanja matičnih ćelija za autolognu transplantaciju: veliko-volumenska nasuprot konvencionalnoj citaferezi

Bela Balint*, Marika Ljubenov*, Dragana Stamatović†, Milena Todorović‡, Mirjana Pavlović§, Gordana Ostojić*, Miodrag Jocić*, Miroljub Trkuljić*

Military Medical Academy, *Institute of Transfusiology, †Clinic of Hematology, Belgrade, Serbia; Clinical Center of Serbia, ‡Institute of Hematology, Belgrade, Serbia; Florida Atlantic University, §Charles Schmidt College of Biomedical Science, Boca Raton, USA

Abstract

Background/Aim. The use of peripheral blood as a source of hematopoietic stem cells (SCs) is progressively increasing and has nearly supplanted bone marrow transplantation. Interpatient variability in the degree and kinetics of SC mobilization into peripheral blood is an expected event after conventional chemotherapy-based treatment, followed by sequential administration of recombinant granulocyte-colony-stimulating factor (rHu-CSF). In this study, specific factors associated with the application of two different SC-harvesting approaches, including the use of large volume leukapheresis (LVL) vs. repetitive conventional apheresis (RCA), were analyzed. The basic goal of the study was to evaluate the influence of apheresis protocol (collection timing, processed blood volume and cell yield) upon the clinical outcome of transplantation. **Methods.** Results obtained by LVL (76 pts) and RCA (20 pts – control group) were compared. The SC mobilizing regimen used was cyclophosphamide (4–7 g/m²) or polychemotherapy and rHuG-CSF 10–16 µg/kg of body mass (bm) per day. Cell harvesting was performed using Caridian-BCT Spectra (Gambro, USA). The volume of processed blood in LVL setting was ≥ 3.5 – fold of the patient's circulating blood quantity (ranged from 12.7 to 37.8 l). All patients tolerated well the use of intensive treatment, without any side or adverse effects. Our original controlled-rate cryo-

preservation was carried out with 10% dimethyl sulfoxide (DMSO) using Planer R203/200R or Planer 560–16 equipments (Planer Products Ltd, UK). Total nucleated cell (NC) and mononuclear cell (MNC) counts were examined by flow cytometry (Advia-2120 Bayer, Germany; Technicon H-3 System, USA). The CD34⁺ cell surface antigen was investigated by the EPICS XL-MCL device (Coulter, Germany). **Results.** Performing LVL-apheresis, high-level MNC and CD34⁺ cell yields (7.6±4.6 × 10⁸/kg bm and 11.8±6.5 × 10⁶/kg bm, respectively) were obtained. As a result, rapid hematopoietic reconstitution ("graft-healing") – on the 9.4th and 12.4th day for granulocytes and platelets, respectively was achieved. Using repetitive conventional apheresis (2–3 procedures), the total MNC count was high (8.2±7.0 × 10⁸/kg bm), but the total CD34⁺ yield was lower 10.8±9.9 due to inferior CD34⁺ vs. MNC ratio. **Conclusion.** The results obtained suggest that well-timed LVL-apheresis increased SC-yield in cell harvest, resulting in faster bone marrow repopulation and hematological reconstitution, as well as better overall clinical outcome of transplantation. These results necessitate additional examinations of CD34⁺ subsets ratio in cell harvest.

Key words: hematopoietic stem cells; bone marrow; transplantation; cryopreservation; hematologic diseases.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Terapijska primena matičnih ćelija (MĆ) prikupljenih iz periferne krvi je u stalnom porastu i u velikoj meri zamenjuje upotrebu ćelija kostne srži. Varijacije u stepenu i kinetici mobilizacije MĆ u perifernu krv su očekivane pojave prilikom tretmana bolesnika hemioterapijom, sa sledećom primenom rekombinantnog faktora rasta granulocitopoeze (rHu-CSF). U ovoj studiji analizirani su činioci koji utiču na efikasnost afereze prilikom upotrebe dva protokola prikupljanja MĆ – izvođenje veliko-volumenske leukafereze (LVL)

nasuprot konvencionalnoj ponavljanoj aferezi. Osnovni cilj rada bio je procena primenjenog afereznog protokola (odabir najpogodnijeg termina prikupljanja, volumena procesirane krvi i prinosa ćelija) na klinički ishod transplantacije. **Metode.** Analizirani su rezultati dobijeni izvođenjem LVL (76 bolesnika) i ponavljanih konvencionalnih afereza (PKA) MĆ (20 bolesnika – kontrolna grupa). Volumen procesirane krvi bio je oko 3,5 veći u poređenju sa volumenom bolesnikove cirkulišuće krvi (kretao se od 12,7 l do 37,8 l). Protokol mobilizacije MĆ je podrazumevao primenu ciclofosfamida (4–7 g/m²) ili polihemioterapije sa rHuG-CSF 10–16 µg/kg telesne mase

dnevno. Prikupljanje ćelija je izvedeno pomoću Caridian–BCT Spectra (Gambro, USA). Volumen procesirane krvi prilikom LVL je bio $\geq 3,5$ puta od bolesnikove cirkulišuće krvi (opseg od 12,7 l do 37,8 l). Intenzivni aferezni tretman bolesnici su podneli dobro, bez pojave sporednih ili nepovoljnih efekata. Sopstvena originalna kompjuterski kontrolisana kriokonzervacija je obavljena sa 10% dimetil sulfoksidom (DMSO) uz upotrebu aparata Planer R203/200R ili Planer 560–16 (Planer Products Ltd, UK). Broj ukupnih nukleusnih ćelija (TNC) i mononukleusnih ćelija (MNC) je determinisan pomoću protočne citometrije (Advia-2120 Bayer, Germany; Technicon H-3 System, USA). Ekspresija CD34 ćelijskog antigena je ispitivana pomoću EPICS XL-MCL uređaja (Coulter, Germany). **Rezultati.** Izvođenjem LVL afereze, postignuti su visoki prinosi MNC i CD34+ ćelija ($7,6 \pm 4,6 \times 10^8$ /kg telesne mase, odnosno $11,8 \pm 6,5 \times 10^6$ /kg telesne mase). Samim tim, postignuta je

brza rekonstitucija hematopoeze (“oporavak kalema”) – za leukocite i trombocite: prosečno 9,4 odnosno 12,4 dana. Izvođenjem ponavljanih konvencionalnih afereza (2–3 procedure), ukupni broj MNC bio je veći ($8,2 \pm 7,0 \times 10^8$ /kg telesne mase), ali apsolutni prinos CD34+ ćelija bio je niži ($10,8 \pm 9,9 \times 10^6$ /kg telesne mase), shodno manjoj procentnoj zastupljenosti CD34+ u odnosu na MNC. **Zaključak.** Pravovremeno izvođenje LVL–afereze rezultuje većim prinosom MNC u afereznom produktu, bržom repopulacijom kostne srži i rekonstitucijom hematopoeze, kao i povoljnijim kliničkim ishodom transplantacije. Ovi rezultati zahtevaju dodatna ispitivanja proporcionalne zastupljenosti podtipova CD34+ ćelija u afereznom produktu.

Ključne reči:
hemocitoblasti; kostna srž; transplantacija;
kriokonzervacija; hematološke bolesti

Introduction

Stem cells (SCs) are capable to provide complete and long-term reconstitution of hematopoiesis that is the basis for their clinical use in allogeneic and autologous SC-transplantation settings^{1,2}. Stem cells-transplantations involve the use of high-dose chemotherapy and reinfusion of cells collected in order to obtain a marrow repopulation and consecutive hematopoietic reconstitution. Historically, bone marrow was the primary source of SC for transplantations – however peripheral or umbilical cord blood were also used as the source of stem cells^{1–6}.

Stem cells could be collected by multiple bone marrow aspirations or apheresis of peripheral blood after mobilization, using chemotherapy and recombinant granulocyte colony stimulating factor (rHuG-CSF) in autologous setting, or just rHuG-CSF in allogeneic setting. Peripheral blood SC transplantation can be characterized by the absence of the risk of bone infections, complications of general or epidural anesthesia and earlier hematopoietic reconstruction. Currently, peripheral blood SC harvests are even more applied in both: allogeneic and autologous transplantation settings.

The intensification of pre-transplantation myeloablative therapy and the increase of the clinical use of SC, as well as the introduction of novel cell-mediated curative approaches (such as adoptive cell therapy and regenerative medicine) resulted in increased needs for SC and improved practical cell processing and other extracorporeal operating procedures^{5–8}. Thus, successful performance of SC transplantations requires both efficient collection and cryopreservation procedures for obtaining an acceptable cell yield and post-thawing recovery^{6,9–13}.

Transfusion practitioners have an important role in SC harvesting, processing or purging, cryopreservation, as well as immunohematological and engraftment monitoring. Since conditioning regimens involve myeloablation – with following severe neutropenia and thrombocytopenia before hematopoietic reconstitution – transfusion support has to be an integral constituent of posttransplantation treatment. The patients needs in blood components differ in dependance on the relationship between donor and recipient, as well as on the

source and count of SC. The primary and most difficult demand for blood banks is platelet support to prevent/control the bleeding^{3–6}.

The purpose of recent investigation was to determine harvesting protocol with optimized SC collection timing, processed blood volume (large volume vs. repetitive conventional apheresis) and CD34 threshold dose of harvest. We postulated that the use of optimal collection time point and large volume apheresis, as well as controlled rate cryopreservation will result in improved CD34+ yield or recovery and cell viability, improved long term marrow repopulation and engraftment ability with faster hematopoietic reconstitution.

Methods

Autologous peripheral blood SC transplantations applied in the treatment of 76 patients. They were aged 14–52 years, with a female/male ratio of 1.45 : 1. Clinical and laboratory data confirmed existence of hematological diseases: acute myeloid leukemia (AML – 16 patients), acute lymphoblastic leukemia (ALL – 3 patients), chronic myelogenous leukemia (CML – one patient), multiple myeloma (MM – 22 patients), Hodgkin's disease (HD – 16 patients) and non-Hodgkin's lymphoma (NHL – 18 patients). In this study, homogeneous series (such as pre-transplantation chemotherapy, mobilization pretreatment and conditioning regimen) of patients for particular diseases were included. In the treatment of additional 20 patients (control group) conventional aphereses with two to three repetitive SC harvests were performed.

The SC mobilizing regimen used was cyclophosphamide ($4–7 \text{ g/m}^2$) or polychemotherapy and rHuG-CSF $10–16 \mu\text{g/kg}$ body mass (bm) per day. Cell harvesting was performed using Gambro BCT–Spectra (Casidian, USA). The first conventional apheresis (control group) or solely autologous SC collection (large volume apheresis – LVL) was accomplished when the leukocyte and CD34+ count in patient's peripheral blood was $\geq 5–10 \times 10^9/\text{L}$ and $\geq 30–50/\mu\text{L}$, respectively^{8,14}.

Central venous catheters applied across subclavian or jugular veins and occasionally peripheral (antecubital) veins were used as vascular access. During apheresis, patients were anticoagulated with acid citrate dextrose solution (ACD formula B, USP – with 1.8% citrate concentration). There was a variable ratio between volume of anticoagulant solution and processed whole blood (ranging from 1/12 to 1/14) during LVL⁸. The processed blood volume during one apheresis procedure was 12.7 to 37.8 L. Additional patients systemic or SC harvest heparinization was not performed. The patients pulse and blood pressure were monitored before each SC harvest. These parameters were also explored at 30–45 minutes intervals during the procedure. The changes in mental or general status were constantly monitored. Permanent monitoring of pulse, blood pressure and cardiac rhythm was indicated only in medically unstable patients.

Our original controlled rate cryopreservation was carried out with optimized dimethyl sulfoxide (DMSO) solution as cryoprotectant using Planer R203/200R or Planer 560–16 equipments (Planer Products Ltd, UK)^{10–13} (Figure 1).

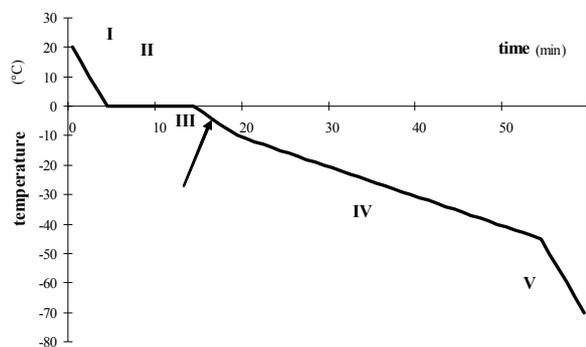


Fig. 1 – Our original controlled–rate stem cell freezing protocol

Note step III, corresponding to release of the fusion heat compensation (arrow).

This procedure consists of next steps: I = -5 °C/min, to 0 °C; II = 0 °C/min, for 5 min (equilibration); III = -2 °C/min, for 5 min; IV = -1° C/min, for 30 min and V= -

5 °C/min, for 5 min¹¹. During the liquid to solid phase transition period an intensified cooling rate (step III) was used due to the compensation of the released fusion heat. For treatment of some patients (with MM) CD34⁺ cell positive selection by immunomagnetic device Isolex 300i (Baxter, USA) was accomplished.

Patients hematological data, total nucleated cell (NC) and mononuclear cell (MNC) count were examined by flow cytometry (Advia–2120 Bayer, Germany; Technicon H–3 System, USA). The cell viability, precisely cell "membrane integrity" of unfrozen and thawed MNCs was determined by trypan blue exclusion test. The CD34 cell surface antigen was investigated by the EPICS XL–MCL device (Coulter, Germany). MNC were incubated with specific monoclonal antibodies and the results were shown as a percentage of CD34⁺ cells/MNCs. CD34⁺ number was calculated (in %) by the following formula:

$$CD34^+ (\%) = (\text{total MNC number} / 100) \times CD34^+ \text{count}^{8,14}.$$

The results of cell quantifications were presented as a mean value ± standard deviation (SD). Statistical analyses were performed by ANOVA-test. Differences were considered as statistically significant if *p* value was less than 0.05.

Results

Patients and disease data, technical and practical aspects of aphereses and results obtained by application of different apheretic procedures (large volume vs. repetitive conventional apheresis) are presented in Table 1 and 2.

Using a minimal target dose (4–5 × 10⁶/kg bm) of CD34⁺ cell count, doing one large volume SC harvesting, for all recipients sufficient number of cells were collected. Namely, adequate MNC quantity could be obtained using both, large volume and repetitive conventional apheresis. Performing one LVL, the MNC and CD34⁺ yields were 7.5±3.5 × 10⁸/kg bm and 12.7±6.8 × 10⁶/kg bm, respectively. Using repetitive conventional apheresis (two or three procedures on 2–3 consecutive days), the MNCs count was higher 8.2±7.0 × 10⁸/kg bm, but the total CD34⁺ yield was lower 10.8±9.9 due to inferior CD34⁺ vs. MNC ratio.

Table 1

Characteristics of patients subjected to the stem cell harvesting-apheresis procedures

Patients	Apheresis type	
	LVL	RCA
Total number	76	20
Sex		
female	45	12
male	31	8
Age (yrs)	14–52	18–54
Type of disease		
acute myeloid leukemia	16	5
acute lymphoblastic leukemia	3	1
chronic myelogenous leukemia	1	/
multiple myeloma	22	8
Hodgkin's disease	16	/
non–Hodgkin's lymphoma	18	6

LVL – large volume apheresis; RCA – repetitive conventional apheresis

Table 2

Procedures	Apheresis type	
	LVL	RCA
Per whole SC-treatment	1	2.35±0.49
Processed blood volume (l)		
per one treatment ($\bar{x}\pm SD$)	22.45±5.2	9,5±1.4
range	12.7–37.8	7.2–12.4
total ($\bar{x}\pm SD$)	/	21.3±3.2
Cell suspension volume (ml), ($\bar{x}\pm SD$)	234.6±55.3	354.6±64.2
MNC yield ($\times 10^8/kg$ bm)		
per one treatment ($\bar{x}\pm SD$)	7.5±3.5	3.2±1.4
total ($\bar{x}\pm SD$)	/	8.2±7.0
CD34 ⁺ yield ($\times 10^6/kg$ bm)		
per one treatment ($\bar{x}\pm SD$)	12.7±4.8* [†]	3.1±1.6*
total ($\bar{x}\pm SD$)	/	10.8±3.9 [†]

LVL = large volume apheresis; RCA = repetitive conventional apheresis; * $p < 0.05$; [†] $p = 0.068$

Significant differences were obtained only for SC quantity between single units of LVL vs. repetitive conventional harvests in accordance with different CD34⁺ percentage.

An apparent example of superior CD34⁺/MNC ratio in LVL-harvest is illustrated using flow cytometry in figure 2.

It is apparent that the application of larger SC doses results in a lowered needs for transfusion support using leukoreduced platelet and/or red blood cell concentrates (Table 2).

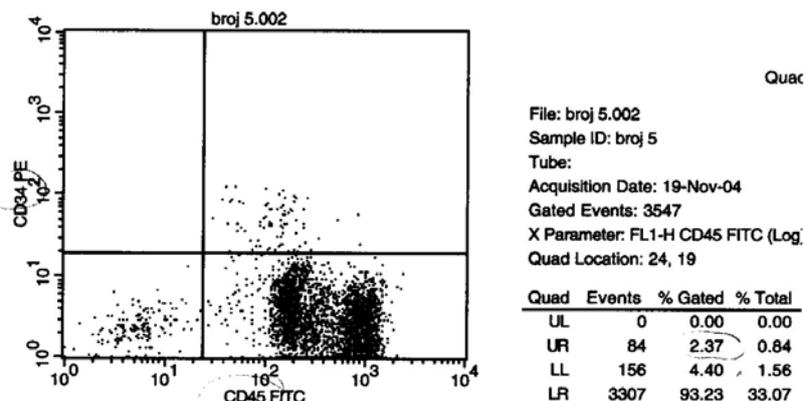


Fig. 2 – CD34⁺ quantification using flow cytometry in large volume apheresis (LVL) setting. The obtained percentage of CD45⁺/CD34⁺ cells in presented sample was 2.37%.

The presented large total CD34⁺ count ($12.7\pm 4.8 \times 10^8/kg$ bm) and their high percentage resulted in rapid hematopoietic reconstitution in group of patients treated with LVL-derived SC (figure 3).

As presented, the differences investigated vs. control group were evident, but not found to be significant ($p = 0.062$).

Apheresis-derived platelets (“single-donor platelets”) collected by cell separators vs. platelet concentrates (“random-donor platelets”) are more effective in the treatment/prevention of bleeding events, maintaining patients’ platelet counts at higher level, with significantly reduced risk of different immediate or delayed side effects.

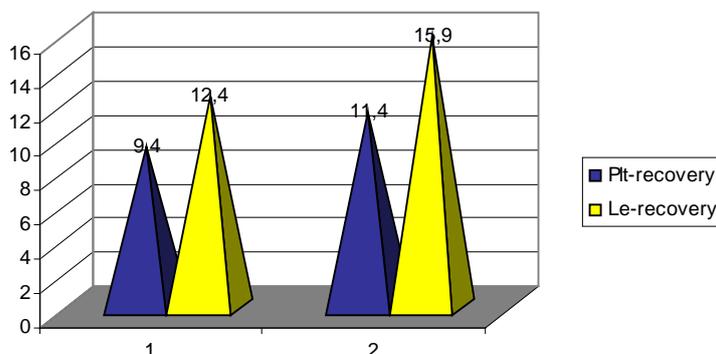


Fig. 3 – Large volume (1) vs. repetitive conventional (2) apheresis hematopoietic reconstitution
Plt - platelets; Le - leukocytes

Table 3.

Transfusion support of patients underwent autologous stem cells (SC) transplantation

Diseases (number of patients)	Transfused PCs (units) ($\bar{x} \pm SD$)	Transfused RCCs (units) ($\bar{x} \pm SD$)	PCs/PRBCs (n/n)
Acute lymphoblastic leukemia (3)	4.47 \pm 1.85	3.93 \pm 3.35	3/3
Acute myeloid leukemia (16)	2.37 \pm 1.41	3.33 \pm 2.82	14/12
Chronic myelogenous leukemia (1)	3	0	1/0
Non-Hodgkin's lymphoma (18)	0.78 \pm 1.06	1.33 \pm 1.68	12/9
Multiple myeloma (22)	2.4 \pm 2.19	2.8 \pm 3.15	20/18
Hodgkin's disease (16)	2 \pm 1.29	1.92 \pm 2.84	11/6

PCs – platelet concentrates; RCCS – red cell concentrates; PRBCs – packed red blood cells.

Discussion

We have previously analyzed our results obtained in cryobiological experimental and clinical settings^{10-13, 15-17}. Microprocessor-controlled (controlled-rate) freezing is more efficient than uncontrolled-rate (without programmed cooling) procedure due to better cell recovery⁹. Our previous findings obtained for cryopreserved bone marrow cells and peripheral or umbilical blood SC was in agreement with these findings¹⁰⁻¹³. These cryoinvestigations pointed out the importance of the specific kinetics of the programmed cooling for the efficacy of cryopreservation. We confirmed that the best survival rate of very primitive hematopoietic cells (Marrow Repopulate Ability – MRA cells) was achieved when 10% DMSO was combined with controlled rate freezing by compensation of released heat of fusion¹¹.

The use of the selection reduces T-cell and/or tumor cell counts with $\geq 3 \text{ Log}_{10}$ or more. At the same time, CD34⁺ cell count should be at least 70% of the total cell number present before purging^{18, 19}. Our results acquired by the using of “positive” SC selection are in accordance with these findings: the CD34⁺ recovery and purity was 62.4 \pm 4.2% and 82.4 \pm 6.3%, respectively^{8, 20}. Even though, these techniques are firstly designed to purify the SC; their use also removes red blood cells and residual plasma, as well. Recently, an another antigen, CD133 (previously named as AC133), present in very primitive SC population has been described. The results obtained suggest that CD133⁺ cell selection – not only for “cell-therapy”, but also for SC transplantation perhaps could be a better option than CD34⁺ selection for some diseases²¹. As demonstrated, the reinfusion of highly purified CD133⁺ SC allowed the rapid and sustained recovery of hematopoiesis after myeloablative treatment in resistant/relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients. However, the purging potential of positive selection of CD133⁺ cells is not adequate to achieve tumor-free autografts²¹.

The questions when is the optimal timing for autologous SC transplantation, and what factors have influence on it open wide area for discussion. Monitoring the timing of leukapheresis in peripheral blood SC mobilization is an important clinical decision that requires an accurate analytical tool. The optimal time for the harvesting of peripheral blood stem cells following chemotherapy and growth factors for autologous transplantation is based on the CD34⁺ cell count. Postchemotherapy mobilization results were reviewed in pa-

tients undergoing apheresis before planned autologous SC transplantation to improve the timing of collection procedures²². Apheresis can be initiated when the blood CD34⁺ content is more than 20 per μL . Mostly, CD34⁺ cells were not harvestable, when CD34⁺ cell count is $< 15 \text{ cells}/\mu\text{L}$. However, association between some laboratory parameters and the number of CD34⁺ cell were observed. Namely, correlation between elevated serum lactate dehydrogenase (LDH) and good stem cell collections (CD34⁺ cells) was strong at the very first day of mobilization. Accordingly, it is reasonable to assume good stem cell mobilization and start apheresis if the LDH is elevated²³. When the CD34⁺ cells were not harvestable, defined as a CD34⁺ cell count of $< 15 \text{ cells}/\mu\text{L}$ – an immature reticulocyte fraction (IRF) was always $\leq 0.2 \text{ cells}/\mu\text{L}$. The IRF is therefore, the negative predictor of the timing of autologous stem cell harvesting²⁴.

In the majority of patients, the first day of apheresis occurred 11 to 13 days after the last dose of chemotherapy with a variety of different chemotherapy regimens.

In our earlier clinical studies repetitive conventional peripheral blood vs. bone marrow transplantations (in allogeneic and autologous settings) on the basis of cell yields and hematopoietic reconstitution were compared^{6-8, 15-17}. Using SC transplantations, patients with acute lymphoblastic leukemia, acute non-lymphocytic leukemia, chronic myelogenous leukemia, multiple myeloma, Hodgkin disease, non Hodgkin's lymphoma, breast and ovarian cancer, extragonadal non-seminal germ cell tumor, and severe multiple sclerosis were treated^{8, 15-17}. Hematopoietic reconstitution was achieved at the 11.4th vs. 15.9th day (for granulocytes) and the 14.1th vs. 17.5th day (for platelets) when blood vs. bone marrow SC were compared, respectively^{6, 8}. In the present study, earlier hematopoietic reconstitution was obtained when a good timing for LVL harvesting was used: at the 9.4th and 12.4th days in average for leukocytes and platelets, respectively. All patients tolerated the use of intensive cell therapy well, without any adverse effects. The results imply that the CD34⁺ cell dose is the most important predictor of hematopoietic engraftment.

As the indication of the most concern for autologous SC transplantation combined with high dose chemotherapy, the most common is MM, where it is the standard treatment. Otherwise, the allogeneic transplantation remains the only curative procedure for these patients. The use of autologous SC transplantation prolongs overall survival (OS) in the results of some study groups, whiles Barlogie in the US study

confirmed the benefit of autologous SC transplantation only for response rate, but not for OS^{25,26}.

In AML which is the most common adult leukemia, harvest due to SC transplantation should be done after second or third course of chemotherapy which improves the outcome compared to the harvest after the completion of consolidation treatment. Otherwise, in ALL the use of autologous SC transplantation vs. conventional chemotherapy showed no benefit of named procedure.

In chronic lymphoid leukemia (CLL) such in MM, autologous SC transplantation could give a substantial therapeutic benefit, without being curative. Patients with advanced CLL who had no matched donor for allogeneic SC transplantation could receive myeloablative therapy followed by reinfusion of autologous bone marrow.

Refractory/relapsed HD is the absolute indication for high dose therapy (BEAM) followed by autologous support with SC transplantation. Therefore, high-dose therapy and autologous SC transplantation represents standard procedures as the first-line therapy of aggressive NHL improving OS. On the contrary, the use of myeloablative therapy combined with autologous SC transplantation in the treatment of low grade NHL has not yet been fully established.

Chronic myelogenous leukemia as a myeloproliferative disease originating from hematopoietic SC starts with a chronic phase, but as a result of genomic instability, it progresses over time to accelerated phase, and then climaxes to the blast crisis, becoming increasingly resistant to therapy²⁷.

Imatinib – CML patients can experience long term disease-free survival with myeloablative therapy and allogeneic hematopoietic cell transplantation; however, associated complications carry a significant risk of mortality. Transplantation of autologous hematopoietic cells has a reduced risk of

complications, but residual tumor cells in the autograft may contribute to relapse²⁸.

In the previous few years, the treatment of CML, using medication therapy with imatinib mesylate, dasatinib or nilotinib were preferred. However, for patients resistant for this therapeutic modality, the use of allogeneic SC transplantation is the treatment of choice. Finally, if for allogeneic SC transplantation family or unrelated donor is unavailable, during the period of major cytogenetic response (molecular remission) autologous SC can be collected for eventual further SC transplantation in the disease progression, which we have already done in one patient.

Autologous SC transplantation has become a standard treatment for a wide variety of malignancies. Several commercial platforms are available to enumerate the circulating levels of CD34⁺ SC. These values can then be used to guide the timing of leukapheresis as well as to measure the success of daily collections. Most mobilization regimens consist of chemotherapy followed by one or more growth factors such as granulocyte colony-stimulating factor or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Despite, a subset of patients will prove unable to mobilize effectively enough to collect at least 2×10^6 CD34⁺ cells/kg, – the number of SC transplantation currently considered to be appropriate for proper timely engraftment and recovery of hematopoiesis^{29,30}.

Conclusion

The optimized time-point of autologous SC harvesting and the use of LVL resulted in higher yields of CD34⁺ cells for transplantation and have influenced better bone marrow repopulative potential and faster hematopoietic reconstitution. These results deserve further examination of CD34⁺ subsets in large cohorts of patients during prospective studies.

REFERENCES

1. Thomas ED, Lochte HL Jr, Cannon JH, Sabler OD, Ferrebee JW. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J Clin Invest* 1959; 38: 1709–16.
2. Mathe G, Jammet H, Pendic B, Schwarzenberg L, Duplan JF, Maupin B, et al. Transfusions and grafts of homologous bone marrow in humans after accidental high dosage irradiation. *Rev Fr Etud Clin Biol* 1959; 4(3): 226–38. (French)
3. Thomas ED, Sargur M. Bone marrow transplantation. In: Cerilli GJ, editor. Organ transplantation and replacement. Philadelphia: Lippincott Comp; 1988. p. 608–16.
4. Balint B, Radović M, Milenković L. Transplantation of bone marrow cells. *Vojnosanit Pregl* 1988; 45(3): 195–201. (Serbian)
5. Urošević I, Balint B, Popović S. Peripherical blood hematopoietic stem cells–biology, apheresis collection and cryopreservation. *Med Pregl* 2007; 60(1–2): 42–7. (Serbian)
6. Balint B. Stem and progenitor cell harvesting, extracorporeal "graft engineering" and clinical use – initial expansion vs. current dilemmas. *Clin Appl Immunol* 2005; 3(5): 445–54.
7. Petakov M, Balint B, Bugarski D, Jovčić G, Stojanović N, Vojvodić D, et al. Donor leukocyte infusion – the effect of mutual reactivity of donor's and recipient's peripheral blood mononuclear cells on hematopoietic progenitor cells growth. *Vojnosanit Pregl* 2000; 57(5): 89–93.
8. Balint B, Stamatović D, Todorović M, Jevtić M, Ostojić G, Pavlović M, et al. Stem cells in the arrangement of bone marrow repopulation and regenerative medicine. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64(7): 481–4.
9. Rowley SD. Standards for hematopoietic progenitor cell processing. In: Brecher ME, Lasky LC, Sacher RA, Issitt LA, editors. Hematopoietic progenitor cells: processing, standards and practice. Bethesda: AABB; 1995. p. 183–99.
10. Balint B. Coexistent cryopreservation strategies: microprocessor-restricted vs. uncontrolled-rate freezing of the "blood-derived" progenitors/cells. *Blood Banking Transf Med* 2004; 2(2): 62–71.
11. Balint B, Ivanović Z, Petakov M, Taseski J, Jovčić G, Stojanović N, et al. The cryopreservation protocol optimal for progenitor recovery is not optimal for preservation of marrow repopulating ability. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(6): 613–9.
12. Balint B, Ivanović Z, Petakov M, Taseski J, Vojvodić D, Jovčić G, et al. Evaluation of cryopreserved murine and human hematopoietic stem and progenitor cells designated for transplantation. *Vojnosanit Pregl* 1999; 56(6): 577–85.

13. Škorić D, Balint B, Petakov M, Sindić M, Rodić P. Collection strategies and cryopreservation of umbilical cord blood. *Transfus Med* 2007; 17(2): 107–13.
14. Arslan O, Moog R. Mobilization of peripheral blood stem cells. *Transfus Apher Sci* 2007; 37(2): 179–85.
15. Marjanović S, Balint B, Stamatović D, Obradović S. Early treatment of extragonadal non-seminal germ cell tumor with high-doses chemotherapy support with autologous hematopoietic progenitor cell transplantation. *Arch Oncology* 1998; 6(3): 135–6.
16. Stamatović D, Marjanović S, Balint B, Tukić Lj, Radić O, Malešević M. Treatment of Hodgkin's disease with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Vojnosanit Pregl* 2000; 57(5): 55–61. (Serbian)
17. Stamatović D, Balint B, Marjanović S, Todorović B, Tukić Lj, Malešević M. Secondary myelodysplastic syndrome after autologous transplantation of hematopoietic stem cells in a female patient with Hodgkin's disease. *Vojnosanit Pregl* 2000; 57(5): 99–102. (Serbian)
18. Lang P, Mueller I, Greil J, Bader P, Schumm M, Pfeiffer M, et al. Retransplantation with stem cells from mismatched related donors after graft rejection in pediatric patients. *Blood Cells Mol Dis* 2008; 40(1): 33–9.
19. Bethge WA, Faul C, Bornhäuser M, Stubler G, Beelen DW, Lang P, et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: an update. *Blood Cells Mol Dis* 2008; 40(1): 13–9.
20. Balint B. Stem cells – unselected or selected, unfrozen or cryopreserved: marrow repopulation capacity and plasticity potential in experimental and clinical settings. *Maked Med Pregl* 2004; 58 (Suppl 63): 22–4.
21. Isidori A, Motta MR, Tani M, Terragna C, Zinzani P, Curti A, et al. Positive selection and transplantation of autologous highly purified CD133(+) stem cells in resistant/relapsed chronic lymphocytic leukemia patients results in rapid hematopoietic reconstitution without an adequate leukemic cell purging. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(10): 1224–32.
22. Hicks ML, Lonial S, Langston A, Flowers C, Roback JD, Smith KJ, et al. Optimizing the timing of chemotherapy for mobilizing autologous blood hematopoietic progenitor cells. *Transfusion* 2007; 47(4): 629–35.
23. Egan K, Singh V, Gidron A, Mehta J. Correlation between serum lactate dehydrogenase and stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(10): 931–4.
24. Dunlop LC, Cohen J, Harvey M, Gallo J, Motum P, Rosenfeld D. The immature reticulocyte fraction: a negative predictor of the harvesting of CD34 cells for autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Clin Lab Haematol* 2006; 28(4): 245–7.
25. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348(19): 1875–83.
26. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol* 2006; 24(6): 929–36.
27. Jørgensen HG, Holyoake TL. Characterization of cancer stem cells in chronic myeloid leukaemia. *Biochem Soc Trans* 2007; 35(Pt 5): 1347–51.
28. Yang H, Eaves C, de Lima M, Lee MS, Champlin RE, McManis JD, et al. A novel triple purge strategy for eliminating chronic myelogenous leukemia (CML) cells from autografts. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(6): 575–82.
29. Hill QA, Buxton D, Pearce R, Gesinde MO, Smith GM, Cook G. An analysis of the optimal timing of peripheral blood stem cell harvesting following priming with cyclophosphamide and G-CSF. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(10): 925–30.
30. Montgomery M, Cottler-Fox M. Mobilization and collection of autologous hematopoietic progenitor/stem cells. *Clin Adv Hematol Oncol* 2007; 5(2): 127–36.

The paper was received on May 19, 2008.



Proteinuria as a risk factor for the progression of chronic renal disease

Proteinurija – faktor rizika za progresiju hronične slabosti bubrega

Dejan Petrović*, Biljana Stojimirović†

Clinical Center Kragujevac, *Clinic of Urology and Nephrology, Kragujevac;
Clinical Center of Serbia, †Institute of Nephrology and Urology, Clinic of Nephrology,
Belgrade

Key words:

proteinuria; kidney failure, chronic; glomerular filtration rate; risk factors.

Ključne reči:

proteinurija; bubreg, hronična insuficijencija; glomerulska filtracija; faktori rizika.

Introduction

The problem of proteinuria was recognised twenty-four hundred years ago, when Hippocrates noted the association between “bubbles on the surface of the urine” and kidney disease^{1,2}. Proteinuria is a common finding in adults in primary health care practice. A wide variety of conditions, ranging from benign to lethal, can cause proteinuria. Benign causes include fever, intense activity or exercise, dehydration, emotional stress, acute illness, and exposure to cold. More causes that are serious are kidney damages, like in glomerulonephritis and multiple myeloma³.

A knowledgeable approach to this common condition and differentiation of benign and rarer, more serious, disorders causing proteinuria is required because the diagnosis has important ramifications for health, insurance eligibility and job qualifications³.

Definition

Proteinuria is defined as urinary protein excretion greater than 150 mg/1.73 m²/24h, i.e. total urinary proteins over 11.3 mg/mmol creatinine (> 100 mg/g)⁴⁻⁸.

Physiology and pathophysiology

Filtration

Plasma protein filtration is regulated by glomerular barrier, composed of endothelial cells, basement membrane, podocytes, (the epithelial cells with foot processes), and slit diaphragms located across the spaces between the epithelial foot processes. Under physiologic conditions, glomerular capillary wall is a size and charge selective barrier for passage of plasma proteins. Size-selective barrier consists of cylindrical

pores and filtration gaps. According to their size, there are two classes of pores – small and large ones. Majority of pores are small, with diameters of 29–31 Å, responsible for low molecular weight plasma proteins (< 40 kD) filtration. The rest of pore population consists of a small number of large pores with diameter of 90/115 Å, which are sights of medium molecular weight plasma proteins (> 80 kD) filtration^{9,10}. Within intact glomerular capillary wall, besides two groups of pores, there are rare membrane shunts, large enough to allow passage of extremely large plasma proteins, as Immunoglobulin-M (molecular weight of 900 kD, diameter 120 Å)^{9,10}. Filtration gaps of 20–50 nm are the main mechanic barrier for passage of medium and high molecular weight plasma proteins^{9,10}.

Normally, due to presence of heparin sulfate and sialoglycoprotein, the basement membrane, endothelial cells and visceral epithelial cells are negatively charged, which represents charge selectivity barrier^{9,10}. To specify, negatively charged plasma albumin is repelled by the normal negative charge on the basement membrane and the intact endothelial cells. Circulating Immunoglobulin-G (IgG) has neutral or positive charge and is not repelled by negative charge on the basement membrane. Furthermore, immunoglobulin filtration is restricted by the size selective barrier of the membrane and the epithelial slit diaphragm. Loss of negative charge on luminal surface of glomerular capillary wall enables passage of plasma proteins^{9,10}.

Reabsorption

Under physiological conditions, more than 99% of filtered proteins are reabsorbed in proximal tubules by the process of endocytosis. Crucial role in reabsorption and degradation of filtered proteins play cells of proximal tubules S₁-segment¹¹⁻¹³.

Proximal tubule epithelial cells exhibit two proven systems for protein reabsorption. Low capacity reabsorption system works under physiological conditions, and high capacity reabsorption system is activated when protein filtration is increased^{14,15}. Two glycoproteins, cubilin and megalin, are involved in reabsorption of filtered proteins. Cubilin (molecular weight of 460 kDa) is a glycoprotein in brush border of proximal tubule epithelial cells, which serves as a receptor for albumin, high density lipoproteins (HDL), apoprotein A-I and transferrin^{14,15}. Megalin (molecular weight of 600 kDa) is a transmembrane glycoprotein, receptor for low density lipoproteins (LDL), retinol-binding protein (RBP), β_2 -microglobulin, α_1 -microglobulin and vitamin D-binding protein (DBP)^{14,15}. Immunoglobulin-G is reabsorbed through IgG receptor (FcRn) located in brush border of proximal tubule epithelial cells (14, 15). Under pathologic conditions, due to increased permeability of glomerular basement membrane and increased plasma protein filtration, reabsorption of proteins in tubules is increased, too. When maximum tubular capacity for protein reabsorption is exceeded, proteinuria occurs⁹.

Classification of proteinurias according to protein species

Proteinuria is classified as prerenal, renal and postrenal.

Prerenal proteinuria is consequence of enhanced production and increased concentration of low molecular weight plasma proteins, while integrity of glomerular and tubular anatomy and function is preserved¹⁵. Proteinuria is prerenal if total protein excretion is > 300 mg/L, and sum of albumin, α_1 -microglobulin and IgG is $< 30\%$ of total excreted proteins. It can also be defined using ratio of albumin and total proteins (albumin/total proteins < 0.3)^{4-8,12,13}.

Renal proteinuria can be glomerular, tubulointerstitial and glomerulo-tubular.

Glomerular proteinuria arises due to injury of the glomerular basement membrane followed by loss of negative charge, increase in the number of larger non-selective pores, disruption and loss of the epithelial foot processes and increase of their permeability, with preserved anatomic and functional integrity of tubules¹⁵. Glomerular proteinuria appears as selective or non-selective, differentiated with selectivity index (SI) – ratio of IgG clearance and albumin or transferrin clearance. Patients with IgG selective index ≥ 0.2 have “non-selective” proteinuria, while patients with the ratio < 0.2 have “selective” proteinuria¹⁶⁻¹⁸. In glomerular disease with albuminuria > 500 mg/g of creatinine, IgG/albumin ratio is helpful in a differentiation of “selective” (IgG/albumin < 0.03) and “non-selective” proteinurias (IgG/albumin > 0.03)^{4,7,8}.

Tubular proteinuria develops when anatomic and functional integrity of glomeruli is preserved, and anatomic and functional integrity of tubulointerstitium is disturbed^{8,15}.

Glomerulo-tubular proteinuria, seen in progressive glomerular diseases, is result of injury of anatomic and functional integrity of both glomerules and tubules. In patients with nephrotic proteinuria (albumin excretion > 300 g/g cre-

atinine; > 339 g/mol) separate contributions of tubulointerstitium and glomerules in genesis of proteinuria are estimated by calculation of corrected α_1 -microglobulin (“tubulointerstitial α_1 -microglobulin”)^{4,19}.

$$\alpha_1\text{-microglobulin}_{\text{corrected}} = \frac{\alpha_1\text{-microglobulin}_{\text{measured}}}{4.7 \cdot e^{0.00022 \cdot \text{albumen}}}$$

Upper normal limit for albumin/creatinine ratio is 20 mg/g of creatinine, and for α_1 -microglobulin/creatinine 14 mg/g of creatinine^{11-13,19}. In patients with nephrotic proteinuria and corrected value of α_1 -microglobulin within reference range (≤ 14 mg/g of creatinine), tubular proteinuria is the result of tubular system overload by ultrafiltered proteins. In patients with primary glomerulopathy and nephrotic proteinuria corrected concentration of α_1 -microglobulin > 14 mg/g of creatinine indicates presence of tubulointerstitial injury^{4-8,11,12,19}.

Postrenal proteinuria is a consequence of postrenal bleeding^{4,5,12,13,19}. When albuminuria is > 100 mg/L, renal and postrenal causes of hematuria are differentiated by urine concentrations of α_2 -macroglobulin, immunoglobulin G and α_1 -microglobulin^{4-8,12,19}. Postrenal proteinuria exists when α_2 -macroglobulin/albumin ratio is > 0.02 and IgG/albumin ratio is > 0.2 . Increased concentration of α_1 -microglobulin (α_1 -microglobulin/albumin ≥ 1.0) indicates interstitial cause of hematuria. Renal cause of hematuria (glomerular, interstitial) is characterized by α_2 -macroglobulin/albumin ratio ≤ 0.02 . In case of postrenal hematuria, ratios of α_2 -macroglobulin/albumin and IgG/albumin are > 0.02 ^{4-8,12,19}.

Influence of proteinuria on glomerular injury

Filtered proteins cause phenotypic alterations in glomerular mesangial and tubular epithelial cells that may have pathogenic significance. Due to increased permeability of glomerular capillary wall, lipoproteins accumulate in mesangium, LDL binds to specific receptors and stimulates mesangial cell proliferation and increases production and deposition of extracellular matrix proteins, leading to glomerulosclerosis^{20,21}. Also, LDL stimulates production of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), platelet-derived growth factor (PDGF) and endothelin-1 (ET-1) in mesangial cells^{20,21}. Released mediators act chemotactic on monocytes, increase production of extracellular matrix proteins (EMP) and lead to development of glomerulosclerosis^{20,21}. Cholesterol is synthesized within mesangial cells (mevalonate metabolic pathway) simultaneously with isoprenoids, i.e. metabolites of mevalonate (farnesyl pyrophosphate-FPP and geranylgeranyl pyrophosphate-GGPP) that activate transcription factors (by activation of protein-1 – AP-1, NF-kB, NF-interleukin-6 – NF-IL-6) and vasoactive and proinflammatory genes. This increases production and release of vasoactive and proinflammatory mediators that additionally accelerate development of glomerulosclerosis²². Oxidized LDL – OxLDL stimulate renin release from juxtaglomerular cells, which increases production and secretion of angiotensin II. Angiotensin II stimulates mesangial cells proliferation, increased production and release of ET-1 and transforming

growth factor β_1 (TGF- β_1) that play key role in process of glomerular fibrous reaction^{23, 24}.

Influence of proteinuria on tubulointerstitial injury

Increased and prolonged protein reabsorption alters functional capacity of proximal tubules epithelial cells²⁴⁻³⁵. Reabsorbed proteins are accumulated in lysosomes and degraded into amino acids. Due to lysosome enlargement and cracking, proximal tubular and interstitial cells are exposed to lysosome enzymes with cytotoxic and proinflammatory actions²⁴⁻³⁶. Albumin and other proteins, accumulated within lumen of proximal tubules due to increased glomerular permeability, directly cause injury of proximal tubular epithelial cells (Figure 1). Cultured proximal tubule epithelial cells demonstrated that albumin stimulates mRNA transcription for pre-pro-endothelin-1, which turns into ET-1 under influence of endopeptidases and endothelin convertase²⁴⁻³⁴. Ap-

proximately 80% of ET-1 is secreted *via* basolateral membrane of proximal tubular cells into renal interstitium. Endothelin-1 is chemoattractant for macrophages and stimulates fibroblast proliferation in interstitium and production of EMP, leading to inflammation and scarring of tubulointerstitium²⁴⁻³⁴. Patients with chronic glomerular diseases and proteinuria over 2.0 g/24 h, increase production of ET-1, its excretion in urine, and exhibit increased ET_B receptors within kidney²⁷⁻³⁰. Albumin, but also IgG, HDL and trasferin stimulate mRNA transcription for pre-pro-endothelin-1, along with increased production and release of ET-1^{27-30, 37-39}. Albumin also stimulates mRNA transcription for monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), RANTES (Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted) and osteopontin, cytokines released through basolateral membrane of proximal tubular epithelial cells into renal interstitium and acting chemotactically upon monocytes and T-lymphocytes²⁵⁻²⁹. Activated infiltrative cells (mono-

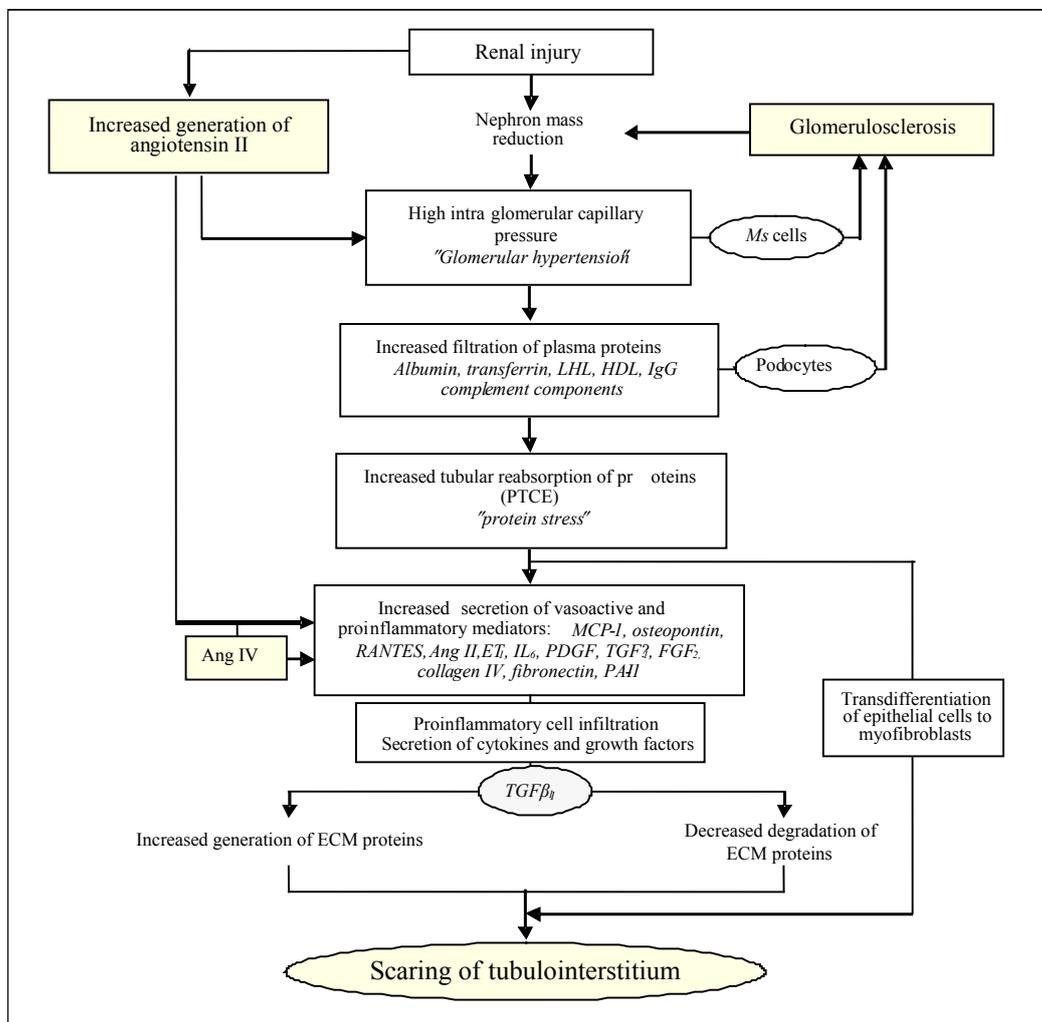


Fig. 1 – Influence of proteinuria on progression of chronic renal disease

PTCE – proximal tubular epithelial cells, Ms – mesangial cells, LDL – low density lipoprotein particles, HDL – high density lipoprotein particles, IgG – immunoglobulin G, Ang II – angiotensin II, Ang IV – angiotensin IV, MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1, ET-1 – endothelin-1, RANTES – *Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted*, IL₆ - interleukin-6, PDGF – platelet-derived growth factor, FGF-2 – fibroblast growth factor-2, TGFβ₁ – transforming growth factor beta-1, PAI-1 – plasminogen activator inhibitor.

cytes/macrophages) secrete transforming growth factor β -TGF β , which causes activation and proliferation of fibroblasts in interstitium, increased production and deposition of EMP, which all jointly remodel tubulointerstitium²⁵⁻²⁹. Through AT₁ receptors, angiotensin II stimulates proximal tubules epithelial cells to increase production and release of TGF β , contributing additionally to scarring of renal parenchyma. Angiotensin II is filtered through glomerular capillary wall, and on surface of proximal tubular epithelial cells under action of aminopeptidase N it is decomposed to angiotensin IV. Angiotensin IV, via AT₄ receptors in proximal tubules epithelial cells, increases production and secretion of PAI-1 (plasminogen-1 activator inhibitor), which blocks degradation of EMP in renal interstitium and accelerates process of tubulointerstitial scarring^{23, 24, 38-41}.

Tubulointerstitial scarring process develops through three stages. In stage I, cytokines, chemokines and growth factors from kidney cells and infiltrated mononuclear cells are released, and number of fibroblasts in interstitium is increased⁴²⁻⁴⁶. Two mechanisms contribute to increase of fibroblasts number, a central event in tubulointerstitium scarring: proliferation of fibroblasts constantly present within interstitium and transformation of tubular epithelial cells into fibroblasts⁴²⁻⁴⁶.

Under pathologic conditions, in process of tubulointerstitial scarring, fibroblasts are activated, they express *de novo* α -smooth muscle actin (α -SMA), interleukin-1 (IL-1) and basic fibroblast growth factor-2 (bFGF-2), their proliferative capacity increases together with capacity to produce extracellular matrix protein. Several clinical and experimental studies have proven that TGF- β ₁ and bFGF-2 are major cytokines in the process of renal parenchyma scarring⁴²⁻⁴⁶.

Transdifferentiation (change) of tubular epithelial cells into mesenchymal cells (fibroblasts) and their transfer to kidney interstitium also contribute to increased number of fibroblasts within kidney interstitium and scarring of kidney parenchyma⁴²⁻⁴⁶. *De novo* expression of fibroblast specific protein-1 (FSP-1) was proven in tubular epithelial cells in initial stage of renal parenchyma scarring. This indicates possibility for transformation of epithelium into mesenchyme, or epithelial-mesenchymal transdifferentiation⁴²⁻⁴⁶. Transdifferentiation is defined as ability of proximal tubular epithelial cells to gain mesenchymal phenotype, characterized by downregulation of epithelial index cytokeratine and upregulation of mesenchymal index vimentin⁴²⁻⁴⁶. Epithelial-mesenchymal transdifferentiation (EMT) includes structural changes in epithelial cells: they assume spindle shape, expressions of epithelial indices such as cytokeratines, E-cadherin, *ZO-1* and syndecan-1 are reduced, expression of mesenchymal indices such as FSP-1, VIM and α -SMA is increased, and changes in collagen production occur – predominance of collagen type I/III⁴²⁻⁴⁶.

Epithelial-mesenchymal transdifferentiation can be induced by cytokines such as TGF- β ₁ and bFGF-2. Basic fibroblast growth factor-2 together with TGF- β ₁ causes reduced expression of cytokeratine and *E-cadherin* in epithelial cells of proximal tubule, while production of FSP-1 and α -SMA increases 6–8 times⁴²⁻⁴⁶. In EMT, tubular epithelial

cells lose apical-basal polarity, begin to express mesenchymal indices, such as α -SMA and FSP-1, and get ability to migrate. Extracellular matrix proteins also influence the EMT process. It is established that interruption of collagen type IV, the main component of tubular basement membrane, provokes EMT. Interruption of tubular basement membrane (BMT) is an event that could transform tubular epithelial cells into mesenchymal cells that produce extracellular matrix proteins lifelong⁴²⁻⁴⁶.

The second stage of tubulointerstitial scarring is characterized by fibroblast activation. During scarring process, interstitial fibroblasts change their phenotype, express new molecules like α -smooth muscle actin, which is under physiologic conditions expressed in smooth muscle cells of renal blood vessels. From that point, those cells are termed as “myofibroblasts”, able to increase production of EMP, such as fibronectin, collagen types I, III, IV and V. Number of α -SMA positive cells in interstitium correlates to the degree of scarring and kidney function. Activated myofibroblasts proliferate and increasingly produce EMP responsible for widening of tubulointerstitial space and consequential loss of kidney function⁴²⁻⁴⁶.

However, creation of inflammatory matrix is not characterized only by production of EMP, but also by reduced matrix degradation. Matrix metalloproteinases (MM), such as interstitial collagenases, gelatinases and stromelysin/transin, are responsible for degradation of extracellular matrix. Their activity is regulated by tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP), which block all active forms of MM by direct binding. There are three different metalloproteinase tissue inhibitors that degrade EMP. It is established that proteinuria leads to increased production and secretion of TIMP-1. Another important enzyme in control of extracellular matrix protein degradation is the PAI-1, which inhibits the proteolytic conversion of plasminogen into plasmin. Plasmin has ability to directly degrade variety of extracellular matrix proteins and to activate latent metalloproteinases that degrade matrix. This stage is followed by increased production and reduced degradation of matrix proteins, which additionally increases deposition of EMP (“generative stage of extracellular matrix proteins”)⁴²⁻⁴⁶.

The third stage, the stage of postinflammatory production of extracellular matrix protein, is characterized by production of EMP despite cessation of inflammatory stimulus. Possible mechanisms responsible for these processes include ability of survived epithelial cells to produce and secrete cytokines contributing to scarring process, such as TGF- β ₁ and PDGF; ability of tubular epithelial cell for transformation into mesenchymal cells that increasingly produce extracellular matrix proteins; presence of interstitial mononuclear cells that persist within interstitium and continuously produce and secrete cytokines that contribute to scarring and stimulate production of interstitial matrix⁴²⁻⁴⁶.

Influence of proteinuria on lipid metabolism disturbance

In proteinuric patients, lipid metabolism disturbance is a consequence of increased lipid and apoprotein production

in liver and reduced clearance of chylomicrons, very low density lipoproteins (VLDL), intermediary lipoproteins (IDL) and LDL^{17,18}. Hypoalbuminemia, developed due to increased urinary protein loss and albumin degradation in proximal tubules epithelial cells, is responsible for reduction of plasma oncotic pressure, which promotes fluid shift in interstitial space and stimulates liver production of lipoproteins and apoproteins^{47,48}.

Also proven in patients with nephrotic syndrome is reduced activity of lipoprotein lipase (LPL) and lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT). Reduced LPL activity is a consequence of increased urinary loss of cofactor apo C-II and HDL particles, which transport apo C-II to VLDL lipoproteins, and increased loss of glucosaminoglycans (heparan sulphate proteoglycan) that bind enzyme to endothelium^{47,48}. In patients with nephrotic syndrome, apo C-II is lost via urine as a free protein or coupled with HDL. Additionally, in these patients plasma apoprotein C-III concentration is increased, blocking LPL activity. Ratio of apo C-II/apo C-III is significantly reduced in these patients^{47,48}. Besides reduced LPL activity, it is established that reduced plasma oncotic pressure affects binding of LPL to capillary endothelium, disturbing VLDL lipoprotein clearance^{47,48}.

In nephrotic syndrome, there is a perturbation of HDL (HDL₂) maturation under influence of LCAT. Under physiologic conditions, lysolecithin, released during cholesterol esterification, binds to albumin in circulation. When proteinuria and hypoalbuminemia occur, concentration of free lysolecithin rises and blocks LCAT activities, suppresses cholesterol esterification within HDL particles and therefore blocks turnover of HDL₃ into HDL₂. Disturbance of HDL maturation reduces traffic of apo C-II to VLDL and blocks degradation of triglyceride-rich lipoproteins^{47,48}. Furthermore, mature HDL also transport numerous apoproteins and several cofactors. One of these apoproteins is apo C-II, endogenous LPL-activity activator^{47,48}.

Nephrotic syndrome patients show increased serum concentrations of total cholesterol, LDL and Lp (a)^{16,49}, and apolipoprotein B and apolipoprotein E⁵⁰, as well as levels of triglycerides and VLDL, especially if serum albumin level is below 20 g/L (10–20 g/L)⁵¹. Depending on proteinuria severity HDL are normal, increased or reduced^{47–49}.

Therapeutic aspect of proteinuria

Chronic renal diseases exhibit tendency of progression to end-stage chronic renal failure. Processes responsible for progression of chronic renal disease take place in glomeruli and tubulointerstitium. Primary renal disease lead to critical loss of nephrons, followed with functional adaptation in the remaining nephrons characterized by increased hydrostatic pressure in glomerular capillaries (glomerular hypertension), leading to increase in filtration capacity of individual nephrons (SNGFR). Increased glomerular capillary hydrostatic pressure increases plasma protein filtration, and enhanced and prolonged reabsorption of plasma proteins activates vasoactive and proinflammatory genes in proximal tubule epithelial cells^{23,24,37–40,52}.

Proteinuria is an independent risk factor for development and progression of chronic renal disease, and an independent predictor for a degree of glomerular filtration deterioration⁴⁷. In patients with nephrotic proteinuria (proteinuria > 3.5 g/24h) three-year follow up established the degree of glomerular filtration deterioration ≥ 10 ml/min/1.73 m²/year⁵³.

Hydrostatic pressure lowering in glomerular capillary using angiotensin I convertase blockers (ACE inhibitors), angiotensin II receptor (ARA) blockers and low dietary protein intake (0.8 g/kg of body weight per day), can reduce proteinuria, prevent progressive scarring of renal parenchyma and deterioration of renal function. Their performances are based on reduction and prevention of angiotensin II production^{4,5}.

Renin-angiotensin system blockade using ACE inhibitors and/or ARA blockers is essential in reduction of proteinuria and slowing chronic renal failure progression^{39,40,54–64}, and is indicated in patients with incipient or clinically manifest diabetic nephropathy and in non-diabetic patients with proteinuria > 0.5–1.0 g/24h, regardless of blood pressure and before occurrence of renal insufficiency (serum creatinine < 1.5 mg/dl or < 133 μ mol/L)^{55,60–62}.

Statins have a significant role in prevention of chronic renal disease progression. In patients with chronic renal disease and proteinuria HMG-CoA reductase blockers reduce concentrations of total and LDL cholesterol, increase HDL cholesterol concentrations, reduce urinary protein loss and decelerate chronic renal disease progression^{65,66}. Statins achieve these actions through blocking the production of cholesterol and isoprenoides (mevalonate metabolites), included in early activation of transcription factors (NFkB), which lead to gene expression in mesangial and epithelial cells of proximal tubules, necessary for the process of inflammation and scarring in renal parenchyma^{22,67}. In patients with chronic renal disease and proteinuria, target level of LDL cholesterol should be < 2.6 mmol/L (< 100 mg/dl)^{65–67}.

Application of non-selective ET-1 receptor antagonists (ETA/ETB) also prevents remodeling of renal parenchyma and exhibits protective action on renal function. Combination of angiotensin II and ET-1 receptor blockers enhances protective action against reduction of glomerular filtration intensity and slows down development of end-stage chronic renal disease⁶⁸. Blockers of angiotensin I convertase and/or angiotensin II receptor antagonists reduce plasma protein traffic through glomerular capillary wall, and statins and ET-1 receptor antagonists prevent consequences of protein traffic and their reabsorption on remodeling process of glomerules and tubulointerstitium⁶⁸.

Conclusion

Proteinuria leads not only to glomerular injury and development of glomerulosclerosis, but also to injury of tubulointerstitium.

Timely diagnosis of proteinuria, identifying proteinuria causes and application of appropriate therapy enable to slow down progression of chronic renal disease and to prevent development of end-stage chronic renal disease.

R E F E R E N C E S

1. *Beetham R, Cattell WR*. Proteinuria: pathophysiology, significance and recommendations for measurement in clinical practice. *Ann Clin Biochem* 1993; 30(Pt 5): 425–34.
2. *Adams F*. The genuine works of Hippocrates. Vol 2. London: C and J Adlors Printers; 1984.
3. *Carroll MF, Temte JL*. Proteinuria in adults: a diagnostic approach. *Am Fam Physician* 2000; 62(6): 1333–40.
4. *Ivandić M, Hofmann W, Guder WG*. Development and evaluation of a urine protein expert system. *Clin Chem* 1996; 42(8 Pt 1): 1214–22.
5. *Hofmann W, Guder WG*. A diagnostic programme for quantitative analysis of proteinuria. *J Clin Chem Clin Biochem* 1989; 27(9): 589–600.
6. *Guder GW, Hofmann W*. New strategies in screening urine for exclusion and differentiation of renal diseases by analyzing individual proteins. *Jugoslav Med Biochem* 1997; 16(2): 69–75.
7. *Petrović D, Obrenović R, Majkić-Singh N, Poskurica M, Stojimirović B*. Clinical importance of proteinuria in diagnostic strategy for kidney diseases. *Jugoslav Med Biochem* 2002; 21(3): 291–5. (Serbian)
8. *Stojimirović B, Petrović D*. Proteinuria: the diagnostic strategy based on determination of various urinary proteins. *Srp Arh Celok Lek* 2004; 132(3–4): 127–32. (Serbian)
9. *Tisher CC, Madsen MK*. Anatomy of the Kidney. In: *Brenner BM*, editor. 5th ed. The kidney. Philadelphia: W.B. Saunders; 1996. p. 3–62.
10. *Tencer J, Frick IM, Oquist BW, Alm P, Rippe B*. Size-selectivity of the glomerular barrier to high molecular weight proteins: upper size limitations of shunt pathways. *Kidney Int* 1998; 53(3): 709–15.
11. *Hofmann W, Rossmüller B, Guder WG, Edel HH*. A new strategy for characterizing proteinuria and haematuria from a single pattern of defined proteins in urine. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30(10): 707–12.
12. *Guder WG, Ivandić M, Hofmann W*. Physiopathology of proteinuria and laboratory diagnostic strategy based on single protein analysis. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36(12): 935–9.
13. *Hofmann W, Regenbogen C, Edel H, Guder WG*. Diagnostic strategies in urinalysis. *Kidney Int Suppl* 1994; 47: S111–4.
14. *Abbate M, Remuzzi G*. Novel mechanism(s) implicated in tubular albumin reabsorption and handling. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(1): 196–204.
15. *D'Amico G, Bazzi C*. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int* 2003; 63(3): 809–25.
16. *Tencer J, Torffvit O, Thysell H, Rippe B, Grubb A*. Proteinuria selectivity index based upon alpha 2-macroglobulin or IgM is superior to the IgG based index in differentiating glomerular diseases. Technical note. *Kidney Int* 1998; 54(6): 2098–105.
17. *Tencer J, Bakoush O, Torffvit O*. Diagnostic and prognostic significance of proteinuria selectivity index in glomerular diseases. *Clin Chim Acta* 2000; 297(1–2): 73–83.
18. *Ruggenti P, Gaspari F, Perna A, Remuzzi G*. Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein:creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. *BMJ* 1998; 316(7130): 504–9.
19. *Hofmann W, Edel H, Guder WG*. A mathematical equation to differentiate overload proteinuria from tubulo-interstitial involvement in glomerular diseases. *Clin Nephrol* 1995; 44(1): 28–31.
20. *Olbricht CJ*. Potential role of lipids in the progression of glomerular diseases. *Kidney Blood Press Res* 1997; 20(3): 188–9.
21. *Oda H, Keane WF*. Lipids in progression of renal disease. *Kidney Int Suppl* 1997; 62: S36–8.
22. *Oda H, Keane WF*. Recent advances in statins and the kidney. *Kidney Int Suppl* 1999; 71: S2–5.
23. *Wolf G*. Angiotensin II: a pivotal factor in the progression of renal diseases. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 Suppl 1: 42–4.
24. *Lewington AJ, Arici M, Harris KP, Brunskill NJ, Walls J*. Modulation of the renin-angiotensin system in proteinuric renal disease: are there added benefits? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(5): 885–8.
25. *Abbate M, Remuzzi G*. Proteinuria as a mediator of tubulointerstitial injury. *Kidney Blood Press Res* 1999; 22(1–2): 37–46.
26. *Burton CJ, Combe C, Walls J, Harris KP*. Secretion of chemokines and cytokines by human tubular epithelial cells in response to proteins. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(11): 2628–33.
27. *Benigni A*. Tubulointerstitial disease mediators of injury: the role of endothelin. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 Suppl 6: 50–2.
28. *Remuzzi G*. A unifying hypothesis for renal scarring linking protein trafficking to the different mediators of injury. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 Suppl 6: 58–60.
29. *Bruzzi I, Benigni A, Remuzzi G*. Role of increased glomerular protein traffic in the progression of renal failure. *Kidney Int Suppl* 1997; 62: S29–31.
30. *Ong AC*. Perspectives in endothelin research: tubulointerstitial actions of endothelins in the kidney: roles in health and disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(2): 251–7.
31. *Stojimirović B, Petrović D*. Effect of proteinuria on tubulointerstitial damage. *Med Pregl* 2003; 56(7–8): 351–4. (Serbian)
32. *Eddy AA*. Proteinuria and interstitial injury. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(2): 277–81.
33. *Walls J*. Relationship between proteinuria and progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(1 Suppl 2): S13–6.
34. *Abbate M, Remuzzi G*. Novel mechanism(s) implicated in tubular albumin reabsorption and handling. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(1): 196–204.
35. *Zoja C, Morigi M, Remuzzi G*. Proteinuria and phenotypic change of proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 Suppl 1: S36–41.
36. *Vlatković V, Stojimirović B, Obrenović R*. Damage of tubule cells in diabetic nephropathy type 2: urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and gamma-glutamyl-transferase. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64(2): 123–7.
37. *Remuzzi G, Ruggenti P, Perico N*. Chronic renal diseases: renoprotective benefits of renin-angiotensin system inhibition. *Ann Intern Med* 2002; 136(8): 604–15.
38. *Ruggenti P, Aros C, Remuzzi G*. Renin-angiotensin system, proteinuria, and tubulointerstitial damage. *Contrib Nephrol* 2001; (135): 187–99.
39. *Perico N, Codreanu I, Schieppati A, Remuzzi G*. Pathophysiology of disease progression in proteinuric nephropathies. *Kidney Int Suppl* 2005; (94): S79–82.
40. *Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenti P*. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005; (99): S57–65.
41. *Gesualdo L, Grandaliano G, Sobena FP*. Angiotensin IV and renal diseases. *Contrib Nephrol* 2001; (135): 63–71.
42. *Daba MR, van Kooten C*. Is the proximal tubular cell a proinflammatory cell? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 Suppl 6: 41–3.
43. *Strutz F*. Novel aspects of renal fibrogenesis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(9): 1526–32.
44. *Strutz F, Müller GA*. Transdifferentiation comes of age. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(11): 1729–31.

45. *Strutz F, Müller GA.* Interstitial pathomechanisms underlying progressive tubulointerstitial damage. *Kidney Blood Press Res* 1999; 22(1–2): 71–80.
46. *Müller GA, Zeisberg M, Strutz F.* The importance of tubulointerstitial damage in progressive renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 Suppl 6: 76–7.
47. *O'Donnell MP.* Mechanisms and clinical importance of hypertriglyceridemia in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2001; 59(1): 380–2.
48. *Shearer GC, Kaysen GA.* Proteinuria and plasma compositional changes contribute to defective lipoprotein catabolism in the nephrotic syndrome by separate mechanisms. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(1 Suppl 2): S119–22.
49. *Petrović D, Obrenović R, Stojimirović B.* Influence of proteinuria on the lipoprotein (a) metabolism disorder. *Vojnosanit Pregl* 2005; 62(12): 921–6. (Serbian)
50. *Petrović D, Obrenović R, Poskarić M, Stojimirović B.* Effects of proteinuria on apolipoprotein metabolism disorders. *Med Pregl* 2005; 58(3–4): 142–6. (Serbian)
51. *Obrenović R, Petrović D, Glišić B, Majkić-Singh N, Trbojević J, Stojimirović B.* Influence of proteinuria on disorders of lipoprotein metabolism. *Jugoslav Med Biochem* 2005; 24(4): 259–64. (Serbian)
52. *Ruiz-Ortega M, Rupérez M, Esteban V, Rodríguez-Vita J, Sánchez-López E, Carvajal G, et al.* Angiotensin II: a key factor in the inflammatory and fibrotic response in kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(1): 16–20.
53. *Remuzzi G.* Nephropathic nature of proteinuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8(6): 655–63.
54. *Keane WF.* Proteinuria: its clinical importance and role in progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(4 Suppl 1): S97–105.
55. *Ruggenti P, Schieppati A, Remuzzi G.* Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001; 357(9268): 1601–8.
56. *Levey AS.* Clinical practice. Nondiabetic kidney disease. *N Engl J Med* 2002; 347(19): 1505–11.
57. *Schmitz PG.* Progressive renal insufficiency. Office strategies to prevent or slow progression of kidney disease. *Postgrad Med* 2000; 108(1): 145–8, 151–4.
58. *Petrović D, Stojimirović B.* The influence of lipid metabolism control in slowing the progression of chronic renal failure. In: *Stefanović V*, editor. *Nephrology of prevention*. Naiss: Biblioteka Scientia, University of Naiss; 2004. p. 111–7. (Serbian)
59. *Stojimirović B, Petrović D.* The influence of proteinuria in slowing the progression of chronic renal failure. In: *Stefanović V*, editor. *Nephrology of prevention*. Naiss: Biblioteka Scientia, University of Naiss; 2004. p. 70–6. (Serbian)
60. *Praga M.* Slowing the progression of renal failure. *Kidney Int Suppl* 2002; (80): 18–22.
61. *Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P.* Clinical benefits of slowing the progression of renal failure. *Kidney Int Suppl* 2005; (99): S152–6.
62. *Praga M.* Therapeutic measures in proteinuric nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2005; (99): S137–41.
63. *Stojimirović B, Petrović D.* Clinical significance of risk factors control in prevention of chronic renal failure progression. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63(6): 585–91. (Serbian)
64. *Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, Tighionart H, Landa M, de Jong P, et al.* Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(6): 1959–65.
65. *Vogt L, Laverman GD, Dullaart RP, Navis G.* Lipid management in the proteinuric patient: do not overlook the importance of proteinuria reduction. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(1): 5–8.
66. *Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL.* Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59(1): 260–9.
67. *Afzali B, Haydar AA, Vinen K, Goldsmith DJ.* From Finland to fatland: beneficial effects of statins for patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(8): 2161–8.
68. *Benigni A, Perico N, Remuzzi G.* Research on renal endothelin in proteinuric nephropathies dictates novel strategies to prevent progression. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10(1): 1–6.

The paper was received on July 6, 2007.



Upitnik za procenu kvaliteta života povezanog sa zdravljem u pedijatriji. II deo: Opšte smernice za prevođenje i kulturološku adaptaciju

Pediatric health-related quality of life instrument. Part II: General guidelines for translation and cultural adaptation

Dejan Stevanović

Dom zdravlja Odžaci, Odžaci

Ključne reči:

upitnici; kvalitet života; deca; adolescenti; prevođenje.

Key words:

questionnaires; quality of life; child; adolescent; translating.

Uvod

Učestala procena kvaliteta života* u multicentarskim studijama i potreba da se on istražuje i poredi u različitim kulturama (multinacionalne studije) stvorile su potrebu da se razni upitnici prevode, adaptiraju i standardizuju¹⁻⁴. Međutim, kvalitet života ima dve odlike važne za proces prevođenja, adaptaciju i korišćenje upitnika na drugim govornim područjima u odnosu na ona u kojima su nastali^{4,5}. Prva odlika, koncept kvalitet života, ima domen koji je grupno i kulturološki specifičan za populaciju (Emic), i druga, koncept ima univerzalni domen, relevantan u svakoj populaciji u kojoj se primenjuje (Etic).

Te karakteristike stvorile su odvojene pristupe proučavanju kvaliteta života – apsolutni i univerzalni⁵. Pristalice apsolutnog pristupa zagovaraju odsustvo konceptnih razlika među kulturama i ističu da je prevođenje bez kulturološke adaptacije dovoljno, dok drugi teže izučavanju razlika u konceptima i otkrivanju onih koji su univerzalno jednaki, odnosno različiti, zagovarajući studioznu adaptaciju upitnika tokom prevođenja. Prvi pristup zahteva složena teorijska istraživanja koncepta u svim kulturama u kojima će biti korišćen, što je komplikovano organizovati. Međutim, raste broj dokaza za upotrebu univerzalnog pristupa. Adekvatnim prevođenjem može se osigurati doslednost u značenju univerzalnog domena, a kulturološki senzitivnom adaptacijom u specifičnom, i tako omogućiti razvoj upitnika pogodnog za unakrsne kulturološke studije.

Većina pedijatrijskih upitnika za procenu kvaliteta života nije dostupna na srpskom jeziku, a pojedine verzije su

* Termin kvalitet života označava kvalitet života povezan sa zdravljem – *health-related quality of life* (HRQoL).

samo jednostavni prevodi, kulturološki neprilagođeni. Postoje podaci o prevođenju i adaptaciji za četiri upitnika: generički upitnik o zdravlju deteta (*Child Health Questionnaire* – CHQ) i specifični upitnik za idiopatski juvenilni artritis – upitnik za procenu zdravlja u detinjstvu (*Childhood Health Assessment Questionnaire* – CHAQ), oba samo za roditelje, specifični upitnik za procenu kvaliteta života kod adolescenata sa epilepsijom – QOLIE-AD 48 i generički upitnik za procenu kvaliteta života dece i adolescenata – KINDL⁶⁻⁸.

Cilj ovog rada jeste predstavljanje opštih smernica za prevođenje i adaptaciju na srpski jezik upitnika za procenu kvaliteta života.

Za potrebe pregleda, u bazi MEDLINE napravljeno je pretraživanje literature o prevođenju i kulturološkoj adaptaciji upitnika za procenu kvaliteta života. Takođe, pregledane su i pedijatrijske preporuke za procenu kvaliteta života, koje se koriste u unakrsnim kulturološkim studijama. Izdvojene su najvažnije preporuke, primenjivane u prevođenju i adaptacijama sličnih upitnika^{1,3,4,9-13}.

Pregled obuhvata preporuke za postavljanje koncepta, prevođenje i kulturološku adaptaciju. U osnovi, one se tiču usvajanja „Preporuka za dobru praksu prevoda i kulturološku adaptaciju upitnika za procenu bolesnikovog izveštaja o ishodu“ i modela za proveru jednakosti između prevoda i originala za potrebe pedijatrije^{5,13}.

Postavljanje koncepta i selekcija upitnika

U pedijatriji još uvek ne postoji formalna definicija kvaliteta života. Međutim, za adekvatnu primenu određenog upitnika, pa i za njegovu selekciju i prevođenje, neophodno je prvo definisati operativni koncept^{5,14}. Eksploracija kon-

cepta složen je proces, koji uključuje otkrivanje značenja (verovanje, vrednost, očekivanje i shvatanje kvaliteta života) i testiranje njegove generalizovanosti u određenoj populaciji. To zahteva određivanje svih dimenzija bitnih za praćenje uticaja hronične bolesti na život dece i adolescenata¹⁵.

Postoje tri načina istraživanja koncepta: pregled lokalne literature, konsultacije eksperata iz oblasti medicine, sociologije, psihologije, etnologije i drugih oblasti, kao i istraživanje reprezentativnog dela populacije o zdravlju, bolesti i blagostanju, odnosno kvalitetu života⁵. Poslednji pristup danas je najzastupljeniji i najviše se zagovara. S obzirom na to da je literatura o shvatanju kvaliteta života oskudna i da se veoma mali broj eksperata iz navedenih oblasti time bavi, u našoj sredini su neophodna prospektivna istraživanja koncepta. Međutim, istraživanje koncepta na reprezentativnim delovima populacije još uvek je nemoguće organizovati, zbog potrebe za velikim finansijskim, materijalnim i ljudskim resursima. Stoga predlaže se da istraživači pristupe principu usvajanja postojećih shvatanja u pedijatriji o kvalitetu života. To znači da se postojeće definicije i teorijski modeli, koji su korišćeni u dosadašnjim istraživanjima, modifikuju za potrebe procene u istraživanjima u našoj sredini. Glavno ograničenje ovog pristupa je što postavljeni koncept može biti korišćen samo u istraživanjima za koja je odabran.

Usvajanje već postojećeg koncepta određeno je samim ciljem procene kvaliteta života (npr. za potrebe evaluacije nekog tretmana), jer od postavljenog cilja zavisi i odabir neophodnih domena za evaluaciju. Te domene možemo shvatiti kao univerzalne za svu decu (npr. fizički, psihološki i emotivni) i kulturološki specifične za datu populaciju (npr. spiritualni i okruženje). Zajednički domeni treba da su u osnovi usvojenog koncepta i prihvatamo ih kao globalne, te ne zahtevaju posebnu evaluaciju. Kulturološki specifične domene treba posebno evaluirati tokom procesa adaptacije, a naročito kod selekcije upitnika, jer oni mogu značajno uticati na testiranje jednakosti između verzija. Informacije o kulturološki specifičnim domenima treba potražiti u domaćoj literaturi. Na kraju, u domene za praćenje uvrstiti i one domene koji su od naročitog značaja za procenu kvaliteta života, za koju se i koncept usvaja.

Postavljeni domeni omogućuju pregled i selekciju adekvatnog upitnika¹⁵. Pri pregledu domena upitnika, značajnu ulogu imaju konsultacije sa drugim istraživačima, a naročito sa autorima upitnika. Važno je shvatiti da domeni od važnosti u konceptu koji će biti meren ne moraju biti sadržani samo u jednom, već u dva ili više upitnika koje treba razmotriti.

Treba proveriti stepen generalizovanosti formiranog koncepta i teorijskog modela koji su u osnovi odabranih upitnika na populaciji u kojoj će se procena kvaliteta života vršiti. To uključuje pretestiranje upitnika na manjoj grupi dece i adolescenata, u kojoj će biti proveren stepen važnosti ponuđenih domena za datu populaciju (pregledna i sadržajna validnost)⁶⁻⁸. Za tu svrhu najpogodniji su kognitivni intervjui (npr. *cognitive debriefing* ili „probe“ tehnika). Međutim, važno je razumeti da se ovaj vid pretestiranja razlikuje od onog koji se organizuje pre upotrebe upitnika, kad se proverava celokupna reprezentativnost upitnika.

Detalji o istraživanju koncepta i implikacijama na upitnike dati su u nekoliko bazičnih radova^{16,17}.

Istraživačima se savetuje da jasno označe upotrebu ovog pristupa i definišu ga decidirano u odnosu na stepen generalizovanosti. Ovo može biti značajan izvor greški u istraživanjima, naročito greške sastava, što znači da razlike u merenjima kvaliteta života između dve kulture nisu nezamislive¹⁸. Takođe, savetuje im se da tokom istraživanja u kojima će biti korišćen ovaj pristup definišu koncept svojstven našoj populaciji.

U prvom delu o pedijatrijskom upitniku za procenu kvaliteta života dati su detalji selekcije upitnika, koji se odnose i na selekciju upitnika za prevodenje i adaptaciju¹⁹.

Pregled opštih termina i priprema prevoda

Nakon selekcije adekvatnog upitnika, prelazi se na prevodenje i adaptaciju.

Proces prevodenja upitnika za procenu kvaliteta života nije konsenzusno koncipiran i još uvek nema jasne metodološke odrednice. Većina upitnika ima sopstvene smernice za prevodenje, ali one se drastično razlikuju u pogledu zahteva, što je dovelo do velike konfuznosti i nekvalitetnih prevoda¹¹. Prevodenje „unapred“, prevodenje „unazad“, prilagođavanje originalu i psihometrijsko testiranje najčešće su zahtevani metodi^{1,9-11}. Testiranje jednakosti između prevoda i originala, odnosno izveštaj o jednakosti, kao pokazatelj adekvatnosti prevoda, često se izostavlja^{5,20}.

Tokom perioda 1999–2001. godine, organizovan je niz sastanaka eksperata Internacionalnog društva za farmakoeonomiju i istraživanje ishoda (*International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research* – ISPOR) na kojima su postavljeni osnovni principi prevodenja upitnika za procenu bolesnikovog izveštaja o ishodu lečenja¹³. Upitnik o kvalitetu života pripada ovoj vrsti upitnika.

Prema ovim preporukama, proces prevodenja i adaptacije ima sledeće etape: priprema prevoda, prevod „unapred“, jedinstveni prevod „unapred“, prevod „unazad“, pregled prevoda „unazad“, harmonizacija, kognitivno ispitivanje, pregled nakon kognitivnog ispitivanja, recenzija i završni izveštaj. S obzirom na to da u Srbiji ne postoje prepreke za prevodenje upitnika, u ovom izveštaju prilagođeni su pomenuti principi za potrebe pedijatrije. Njihove odlike biće detaljnije proverene u budućim istraživanjima.

U ovom delu dat je pregled osnovnih termina¹³. Istraživačima se savetuje da tokom prevodenja upitnika daju pregled svih termina koje koriste.

- *Autor upitnika* – istraživač (grupa) koji je razvio upitnik.
- *Autor prevoda* – istraživač koji je autor prevoda i odgovoran za ceo proces prevoda.
- *Kulturološki senzitivni upitnik* – upitnik koji sadrži koncepte specifične za grupu ili kulturu u kontekstu iskustva, verovanja, vrednosti, očekivanja, shvatanja i jezika.
- *Unakrsna kulturološka adaptacija* – proces prevodenja i adaptacije upitnika, koji se prilagođava korišćenju na drugom jeziku u odnosu na izvorni i uključuje: prevodenje i adaptaciju u kulturološkom okviru pitanja, odgovora i uputstva, kao i njihovu zamenu, uklanjanje pojedinih ili dodava-

nje novih, sa ciljem obezbeđivanja jednakosti prevoda i originala.

– *Prevod „unapred“* – prevođenje sa originalnog jezika (izvorni jezik), na drugi jezik (ciljni jezik).

– *Prevod „unazad“* – prevođenje sa ciljnog na izvorni jezik.

– *Banka pitanja* – skup organizovanih i povezanih pitanja određenog koncepta ili zadatka.

– *Harmonizacija prevoda* – poređenje svih verzija prevoda unazad koje postoje za originalni upitnik, kako bi bili prevaziđeni problemi u prevodenju, prvenstveno konceptni.

– *Jednakost (ekvivalentnost)* – stepen jednakosti prevoda upitnika i originalna.

Priprema prevoda

Priprema prevoda uključuje odabir osoba koje će raditi prevođenje, definisanje metodologije, kontakt sa autorom upitnika i dobijanje upitnika.

Broj osoba koje treba uključiti je varijabilan i zavisi od karakteristika upitnika, namene i dostupnosti odgovarajućih osoba. Pravilo je da je prevod verodostojniji, a greška sastava manja ukoliko je bilo uključeno više osoba. Radeći na srpskoj verziji QOLIE – AD 487, KINDL-S upitniku i kvalitetu života adolescenata sa epilepsijom, minimum uključenih osoba koji se predlaže je autor prevoda, dva prevodioca unapred, jedan unazad, pedijatar (supspecijalista oblasti iz koje se upitnik prevodi), psiholog i menadžer prevoda (tehnički sekretar)^{8,21–23}. Ukoliko se prevod finansira od strane drugih, uključiti i osobu koja će ih predstavljati. Za ekspertski panel treba obezbediti jednog sociologa, dva-tri pedijatra, istraživača koji radi sa upitnicima (epidemiolog) i autora upitnika. Kontakt sa autorom upitnika važan je zbog prevazilaženja konceptnih nesuglasica i pojednostavljenja prevodenja^{9,13}. Njegove odluke mogu biti presudne u pojedinim etapama prevodenja. Uključivanje pedijataru i psihologa neophodno je jer obezbeđuje pravilnu primenu i upotrebu odgovarajućih koncepta bolesti i zdravlja za decu i adolescente. Takođe, poželjno je tokom procesa uključiti decu i adolescente, naročito kada postoje nesuglasice oko shvatanja i formulisanja koncepta.

Traženje prava na prevod poseban je korak, koji zavisi od pravilno izvršene pripreme i, ponekad, od izvora finansiranja.

Metode prevodenja

Prevod „unapred“ i jedinstvena verzija prevoda „unapred“

Preporuke za prevodioca „unapred“ tiču se dva kompetentna prevodioca za izvorno-ciljni jezik (npr. nemačko – srpski), čiji je ciljni jezik maternji. Jedan prevodilac treba da bude detaljno upoznat sa konceptom kvaliteta života u pedijatriji ili da je ranije radio na prevodenju sličnih pedijatrijskih upitnika. Drugi treba da je iskusan u prevodenju upitnika, ali ne treba ga upoznavati sa konceptom koji prevodi. Oba prevoda treba da su nezavisna jedan od drugog, odnosno potrebno je posebno prevesti sva pitanja, odgovore i uputstva. Prilikom prevodenja voditi računa da se obezbedi adekvatno prenošenje koncepta i da formulacije budu deci jasne, prilagođene uzrastu. Prevodioci treba da dostave izveštaj o

prevodu, u kome su obeležena pitanja koja su izazivala poteškoće ili nedoumice u prenosu koncepta. Po mogućnosti, prevodiocima se savetuje da obezbede banku pitanja, u kojoj će pitanja označiti ocenom za težinu pri prevodenju od 0 (bez ikakvih problema) do 100 (jako teško)²⁴. Takođe, poželjno je dati sve mogućnosti za prevod nejasnih pojmova ili bilo kakve druge komentare i preporuke.

Obezbeđivanje najmanje tri prevodioca omogućuje adekvatniji prevod.

Nakon prevodenja unapred, treba organizovati „panel“ prevoda, kojem treba da predsedava autor prevoda i da budu uključeni svi prevodioci, kao i jedan ili više pedijataru, ukoliko autor nije jedan od njih. Postoje preporuke da se uključi ceo ekspertski tim^{1,9}. Iz oba prevoda (ili više) konsenzusom se formira jedinstvena verzija prevoda „unapred“, sa minimumom neslaganja i najjasnijim pitanjima u prevodima. Učesnicima panela dozvoljava se da sami biraju način na koji će vršiti odabir pitanja.

Prevod „unazad“ i pregled prevoda

Prevod „unazad“ podrazumeva da se jedinstveni prevod unapred „vraća“ na izvorni jezik. Preporuke su da se ovaj prevod uradi u dve odvojene verzije (ili jedan „panelni“ prevod)^{1,9}. Prevodioci, čiji je izvorni jezik maternji, treba da budu visoko kompetentni. Ne moraju biti upoznati sa konceptom kvaliteta života, ali je poželjno da su ranije radili sa upitnicima za decu. Takođe, savetuje se da tokom prevodenja sačuvaju literaturu i konceptnu jednakost između verzija, ali i da su formulacije adekvatne uzrastu. Prevodi „unazad“ treba da budu obezbeđeni izjavom o toku i težini prevoda.

Pregled prevoda „unazad“ zahteva organizovanje novog panel sastanka. Cilj je da se osigura konceptna jednakost i on treba da uključi autora prevoda, prevodioca prevoda „unazad“ i kontakt sa autorom upitnika. Težnja je na prevazilaženju pojmovnih nejasnoća nastalih tokom prevodenja. Ovaj korak može zahtevati i uključivanje eksperata, ponovni pregled prevoda „unapred“ i upoređivanje sa pregledom „unazad“, kao i ponovno prevođenje „unazad“ ako je nemoguće usaglasiti se oko poteškoća, odnosno vraćanje na etapu usvajanja koncepta ili odbacivanje upitnika kao neadekvatnog. Ukoliko je bilo više prevoda, vrši se njihova sinteza u jedan i daje se izveštaj.

Harmonizacija prevoda

Kako je glavni cilj celog procesa da se što verodostojnije prenese koncept iz originalnog upitnika u ciljni, proces harmonizacije ima centralno mesto^{1,13}. Ovaj proces podrazumeva poređenje svih postojećih verzija prevoda „unazad“ upitnika i testiranje stepena slaganja pojmova svih pitanja. Harmonizaciju prevoda može da izvede i autor upitnika, ali je poželjno da to budu osobe odgovorne za prevod „unazad“. Ponekad su ovaj i prethodni korak spojeni, ali za oba treba dati poseban izveštaj.

Pretestiranje

U osnovnim preporukama za ovaj pojam stoji – kognitivno ispitivanje (*cognitive debriefing*)¹³. Međutim, termin „pretestiranje“ često se koristi da označi ovaj ko-

rak, a kognitivno ispitivanje smatra se oblikom pretestiranja²².

Pretestiranje je poslednji korak u kontroli kvaliteta prevoda. To je proces u kome se prefinalna verzija uvodi u testiranje na populaciji za koju je upitnik napravljen. Cilj je da se provere pregledna i sadržajna validnost (kako upitnik izgleda i da li sadrži relevantna pitanja za decu), razumevanje, jasnoća i preciznost pitanja, odgovora, uputstava, kao i format prevoda. Suština je u eksploraciji celokupne reprezentativnosti upitnika od strane populacije i testiranje različitih verzija, ako su napravljene tokom prevođenja.

Za potrebe ove etape treba obezbediti 10–40 dece i adolescenata, u zavisnosti od karakteristika upitnika. Poželjno je da populacija bude visokoheterogena u pogledu socio-demografskih karakteristika. Za pretestiranje generičkog upitnika potrebno je uključiti decu i adolescente sa različitim hroničnim bolestima i zdrave, dok za pretestiranje specifičnog upitnika treba uključiti heterogenu populaciju sa istom bolešću. U oba slučaja, neophodno je prisustvo roditelja/staratelja. Dakle, odabir populacije veoma je važan za proveru prevoda, jer se tako pouzdano mogu proveriti njegove odlike (npr. format, razumevanje pitanja). Idealno je da ovaj proces vrše dve osobe uključene u ceo prevod. Prikupljanje informacija može se organizovati kroz strukturisane intervju (kao kognitivni intervju), grupne intervju (kao fokus grupe) ili samopopunjavanje upitnika. Za sve ove procese treba dobro pripremiti metodologiju, ili angažovati iskuse istraživače^{16, 17, 25, 26}.

Ishode pretestiranja sumirati u izveštaj.

Pregled nakon pretestiranja

Pregled nakon pretestiranja glavna je etapa ka finalizaciji prevoda. Postoje preporuke da se u ovu fazu uključe sve osobe koje su radile na prevođenju, organizovanje ekspertski panel i obezbedi prisustvo određenog broje dece i roditelja/staratelja. Ukoliko nije ranije uključen autor upitnika, neophodno je da se tada kontaktira. Dokumentacija koja će biti pregledana treba da uključi izveštaje svih prethodnih etapa i savetuje se analiza izveštaja od poslednje etape, pa napred. Cilj je da se rezultati pretestiranja uključe u prevod i otklone nesuglasice. Ocenjuje se stepen jednakosti ciljne verzije i originala i rezultat tog koraka je finalna verzija upitnika, kojoj je data ocena prevoda i adaptacije. Detalji su dati u delu o jednakosti.

Recenzija i završni izveštaj

Finalna verzija upitnika recenzira se i zajedno sa izveštajem šalje autoru upitnika. Izveštaj treba da sadrži najvažnije detalje prevođenja o formulaciji pitanja i odgovora, usaglašenost koncepata, promene pitanja, izveštaje eksperata i slično. Autor upitnika treba da oceni i odobri verziju.

Kulturološka adaptacija i jednakost prevoda i originala

Glavni cilj unakrsne kulturološke adaptacije upitnika je prenošenje značenja sa jednog na drugi jezik, kako bi se on koristio s istim ciljem, a da se, pritom, ne zanemare specifične

kulturološke odlike populacije. Tokom ovog procesa, nastala verzija treba da bude jednaka originalnoj u značajnom stepenu. Kulturološka adaptacija je sastavni deo prevoda.

U kulturološkim istraživanjima kvaliteta života korišćeno je nekoliko tipova jednakosti sa ciljem provere stepena slaganja prevoda i originala¹⁸. Međutim, pokazalo se da je testiranje šest najznačajnijih tipova dovoljno da se provereni stepen slaganja^{5, 26}. To su: konceptna jednakost pitanja, semantička, operacionalna, metrička i funkcionalna jednakost.

Prijavlivanje i provera slaganja treba da su sastavni deo procesa prevođenja, a obavezni u ekspertskom delu. Za njih treba posebno dati izveštaj u odnosu na ishod. Metode koje se koriste obuhvataju detaljno pregledanje svih pitanja i upoređivanje domena prema tipovima jednakosti. Testiranje treba da se vrši navedenim redosledom.

Konceptna jednakost odnosi se na stepen slaganja koncepata u domenima od važnosti u prevodu i originalu. Ovo obuhvata detaljnu proveru sadržajne validnosti upitnika²⁶. Ishod upoređivanja verzija u pogledu ove jednakosti može biti: 1) značajno preklapanje u konceptima svih domena, 2) postoje domeni u kojima je slaganje značajno i domeni u kojima je varijabilno, 3) jedan ili više domena su irelevantni u ciljanom prevodu i 4) potpuno različiti svi domeni.

Jednakost pitanja odnosi se na stepen jednakosti pitanja u pogledu relevantnosti. Ovo podrazumeva proveru: da li su sva pitanja u prevodu ista kao u originalu, u odnosu na sadržaj. Time se eliminiše greška merenja pitanja. Ishod upoređivanja ove jednakosti može biti: 1) pitanja se mogu upotrebiti bez modifikacija, 2) potrebne su modifikacije pitanja, 3) potrebno je zameniti pitanja i 4) nijedno od ovih rešenja nije moguće.

Semantička jednakost odnosi se na testiranje stepena prenosa značenja u pitanjima i odgovora tokom prevoda, odnosno, na testiranje težine prevoda. Ishod može biti: 1) lak prevod, 2) težak prevod i 3) nemoguće prevesti. Ovo je pojednostavljen pristup u odnosu na predloženo formiranje banke pitanja (vidi prevod „unapred“).

Operaciona jednakost odnosi se na mogućnost da prevod bude u istom formatu, na isti način, da ima ista uputstva i metode merenja kao original. Na ovaj način eliminiše se greška metode. Ishod može biti: 1) iste metode mogu se upotrebiti, 2) neki aspekti u metodama su promenjeni i 3) nemoguće je primeniti iste metode i potrebna je zamena.

Metrička jednakost odnosi se na proveru psihometrijskih osobina prevoda i njihovo upoređivanje sa originalom. Ovde treba testirati pouzdanost, validnost i pouzdanost otkrivanja promene¹⁷. Ishod se može upoređivati sa istim vrednostima primenjene statistike u originalu ili opšte prihvaćenim. Ponekad treba u novoj verziji testirati i druge metričke osobine, ako je potrebna takva procena.

Funkcionalna jednakost odnosi se na proveru stepena do kojeg upitnik ispunjava zahtev da se koristi za ono za šta je dizajniran. Testiranje funkcionalne jednakosti svodi grešku pitanja na minimum, odnosno pokazuje da li kvalitet života meren upitnikom daje realan uvid i pravo značenje za tu grupu. Ispunjenost ovog zahteva tiče se stepena do kojeg su ostali tipovi jednakosti dostignuti i ishod može biti: 1) dobar stepen jednakosti je postignut i rezultati merenja se mogu po-

rediti, 2) dobar stepen jednakosti postignut, ali u pogledu konceptne jednakosti postoji odstupanje i 3) nije postignut adekvatan stepen jednakosti u većini testiranih tipova.

Mogući ishodi testiranja jednakosti verzija

U odnosu na odabrani upitnik i njegovu adaptaciju, za nas je značajan drugi ishod u svim tipovima testiranih jednakosti, a naročito u funkcionalnoj. Prvo, mi ne posedujemo jasno određen koncept, a usvajanje osnovnih domena kvaliteta života na osnovu dosadašnjih istraživanja veliki je rizik od konceptne greške. Stoga, savetuje se da se da detaljni izveštaj o konceptnim razlikama i napomena o nepostizanju konceptne jednakosti. Drugo, razlike koje postoje između prevoda i originala u pogledu ostalih tipova jednakosti zahtevaju detaljnu evaluaciju i ekspertsko mišljenje o stepenu slaganja, odnosno razlikama. Iz ovih razloga, nastala verzija upitnika treba da bude korišćena sa rezervom u poređenju podataka iz više kultura, a rezultate primenjenog upitnika treba upotrebiti u eksploraciji koncepta i njegovih karakteristika prospektivno i to prijaviti.

U slučaju da ishod poređenja bude treći, prevod treba smatrati kao značajno različit od originala, i to je nova verzija upitnika. Takav upitnik je odgovarajući za procenu kvaliteta života, ali se ne može koristiti u unakrsnim kulturološkim istraživanjima i zahteva detaljnu evaluaciju u odnosu na cilj procene. Takođe, ovako adaptiranom upitniku treba jasno definisati osnovni koncept i potvrditi metričke karakteristike.

Međutim, ukoliko se adaptacijom ne postigne zadovoljavajući stepen jednakosti prevoda i originala, gde je ishod nekih tipova jednakosti četvrti, upitnik treba odbaciti kao neadekvatan za procenu kvaliteta života u našoj sredini.

Drugim rečima, ishod prevodenja i adaptacije može biti verzija upitnika koja se sa originalom slaže u različitom stepenu. Prevod koji je visokoekvivalentan originalu pogodan je za studije koje se bave procenom kvaliteta života unakrsnim kulturološkim istraživanjima u pedijatriji. Prevod koji nije u dovoljnom stepenu ekvivalentan originalu nova je verzija upitnika i on može biti korišćen samo za procenu kvaliteta života u populaciji za koju je adaptiran, bez poređenja sa podacima iz drugih studija u kojima je korišćen original. Takav prevod mora imati zadovoljavajuće psihometrijske karakteristike. Prevod koji je ekvivalentan originalu samo u pojedinim segmentima zahteva dalju evaluaciju ili da odbacuje kao neodgovarajući za procenu kvaliteta života u našoj sredini.

Zaključak

Prenošenje koncepta kvaliteta života iz jednog u drugi kulturološki okvir složen je proces i obuhvata više etapa od pripreme do krajnjeg izveštaja o prevodenju. Smernice za prevodenje i adaptaciju upitnika o kvalitetu života u pedijatriji, kao i za njihovo korišćenje u unakrsnim kulturološkim studijama ne postoje. Stoga, potrebno je detaljno istraživanje ovog koncepta u raznim kulturološkim okvirima, kako bi bile postavljene prave preporuke.

Precizno izvedeno prevodenje i kulturološki senzitivna adaptacija predstavljaju proces kojim se verodostojno originalni upitnik prebacuje u drugi kulturološki okvir, kako bi mogao da služi istoj svrsi. Samo pažljivo izvedena verzija originala, koja će naknadno biti psihometrijski proverena i verifikovana, može da meri na pravi način ono za šta je namenjena.

L I T E R A T U R A

1. *Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB.* Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine* 2000; 25(24): 3186–91.
2. *Anderson RT, Aaronson NK, Wilkin D.* Critical review of the international assessments of health-related quality of life. *Qual Life Res* 1993; 2(6): 369–95.
3. *Bullinger M, Anderson R, Cella D, Aaronson N.* Developing and evaluating cross-cultural instruments from minimum requirements to optimal models. *Qual Life Res* 1993; 2(6): 451–9.
4. *Guyatt GH.* The philosophy of health-related quality of life translation. *Qual Life Res* 1993; 2(6): 461–5.
5. *Herdman M, Fox-Rushby J, Badiá X.* A model of equivalence in the cultural adaptation of HRQoL instruments: the universalist approach. *Qual Life Res* 1998; 7(4): 323–35.
6. *Sušić G, Rupperto N, Stojanović R, Gačić D, Pilipović N, Pašić S, et al.* The Serbian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19(4 Suppl 23): S168–72.
7. *Stevanović D, Ložanović-Miladinović D, Jović N, Šarenac M.* The Serbian QOLIE-AD-48: translation, cultural adaptation, and preliminary psychometric evaluation. *Epilepsy Behav* 2005; 7(2): 240–5.
8. *Stevanović D, Lakić A, Vilotić J.* The psychometric study of the Serbian KINDL questionnaire for health-related quality of life assessment in children and adolescents. *Scand J Caring Sci* 2008; 22: *in press*.
9. *Guillemin F, Bombardier C, Beaton D.* Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol* 1993; 46(12): 1417–32.
10. *Mathias SD, Fifer SK, Patrick DL.* Rapid translation of quality of life measures for international clinical trials: avoiding errors in the minimalist approach. *Qual Life Res* 1994; 3(6): 403–12.
11. *Maneesrinongul W, Dixon JK.* Instrument translation process: a methods review. *J Adv Nurs* 2004; 48(2): 175–86.
12. *Gandek B, Ware JE Jr.* Methods for validating and norming translations of health status questionnaires: the IQOLA Project approach. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol* 1998; 51(11): 953–9.
13. *Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, et al.* Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health* 2005; 8(2): 94–104.
14. *De Civita M, Regier D, Alamgir AH, Anis AH, Fitzgerald MJ, Marra CA.* Evaluating health-related quality-of-life studies in paediatric populations: some conceptual, methodological and developmental considerations and recent applications. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(7): 659–85.
15. *Rajmil L, Herdman M, Fernandez de Sanmamed MJ, Detmar S, Bruil J, Ravens-Sieberer U, et al.* Generic health-related quality of life instruments in children and adolescents: a qualitative analysis of content. *J Adolesc Health* 2004; 34(1): 37–45.

16. *Drotar D.* Measuring health-related quality of life in children and adolescents: implications for research and practice. Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates; 1998.
17. *Spilker B.* Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996.
18. *Van de Vijver FJR, Hambleton RK.* Translating tests: some practical guidelines. *Europ Psychol* 1996; 1: 89–99.
19. *Stevanović D.* Pediatric health-related quality of life instrument. I part: general guidelines for selection. *Vojnosanit pregl* 2008; 65(6): 469–72. (Serbian)
20. *Herdman M, Fox-Rushby J, Badiu X.* 'Equivalence' and the translation and adaptation of health-related quality of life questionnaires. *Qual Life Res* 1997; 6(3): 237–47.
21. *Stevanović D.* General characteristics of health-related quality of life among children and adolescents. *Aktuelnosti* 2006; 3–4: 32–48. (Serbian)
22. *Stevanović D.* Health-related quality of life in adolescents with well-controlled epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 10(4): 571–5.
23. *Stevanović D.* Health related quality of life in adolescents with epilepsy [Thesis]. Belgrade: School of Medicine; 2007. (Serbian)
24. *Bullinger M, Alonso J, Apolone G, Lepège A, Sullivan M, Wood-Dauphinee S,* et al. Translating health status questionnaires and evaluating their quality: the IQOLA Project approach. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol* 1998; 51(11): 913–23.
25. *Collins D.* Pretesting survey instruments: an overview of cognitive methods. *Qual Life Res* 2003; 12(3): 229–38.
26. *Streiner D, Norman G.* Health measurement scales: A practical guide to their development and use. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2003.

Rad je primljen 7. IX 2007.



Granulomatous rosacea – like leukemid in a patient with acute myeloid leukemia

Leukemid sličan granulomatoznoj rozacei kod bolesnika sa akutnom mijeloidnom leukemijom

Dušan Škiljević*, Milica Čolović†, Dragana Bogatić*, Svetlana Popadić*,
Ljiljana Medenica*

Clinical Center of Serbia, *Institute of Dermatology and Venereology,
†Institute of Hematology, Belgrade

Abstract

Introduction. Skin findings in leukemias may be divided into specific lesions (leukemia cutis) and non-specific lesions (leukemids) which may be found in up to 80% of all patients with leukemias. The leukemids vary clinically and they are usually a manifestation of bone marrow or immunologic impairment, but also Sweet syndrome, pyoderma gangrenosum, erythroderma, maculopapular exanthema, prurigo-like papules, generalized pigmentation, follicular mucinosis, generalized pruritus may be found during the course of leukemia. **Case report.** We report a 70-year-old male with a 3-month history of erythema, papules and pustules on the face, ears and neck and over a month history of refractory anemia, anorexia, weight loss, malaise, and fever. Physical examination revealed symmetric erythematous, violaceous papules, papulo-nodules and plaques with slate scale and sparse, small pustules on the face, earlobes and neck. Histopathologic findings of involved skin showed diffuse mixed inflammatory cell infiltrate with perifollicular accentuation and focal granulomatous inflammation in the papillary and upper reticular dermis. Extensive check-up revealed the presence of acute myeloid leukemia French-American-British (FAB) classification subtype M2, with signs of three-lineage dysplasia. The patient was treated by L6 protocol which led to complete remission, both in bone marrow and skin, but after seven months he had relapse of leukemia with the fatal outcome. **Conclusion.** This case indicates the importance of skin eruptions in the context of hematological malignancies.

Key words:

rosacea; skin manifestations; leukemia, myeloid; diagnosis; treatment outcome.

Apstrakt

Uvod. Kutane lezije kod bolesnika sa leukemijama mogu se podeliti na specifične (*leukemia cutis*) i nespecifične (leukemidi), koje se mogu naći kod čak do 80% bolesnika sa leukemijama. Leukemidi imaju različita klinička ispoljavanja i uobičajena su manifestacija zahvaćenosti koštane srži i imunskog sistema, ali se takođe mogu manifestovati kao Sweet sindrom, *pyoderma gangrenosum*, folikulska mucinoza, kao generalizovani svrab mogu pratiti klinički tok leukemije. **Prikaz bolesnika.** Prikazan je bolesnik muškog pola, star 70 godina, sa simetrično raspoređenim lividno eritematoznim papulama, papulonodulusima i plakovima sa oskudnom skvamom i retkim sitnim pustulama na licu, ušnim školjkama i vratu, kao i refrakternom anemijom, gubitkom telesne mase, malaksalošću i febrilnošću. Patohistološki nalaz isečka kože ukazao je na prisustvo difuznog mešovitog inflamacijskog infiltrata sa perifolikularnom akcentuacijom i fokalnom granulomskom inflamacijom. Ekstenzivnom evaluacijom dokazano je prisustvo akutne mijeloidne leukemije podtipa M2 po Francusko-američko-britanskoj (FAB) klasifikaciji, sa znacima displazije sve tri linije. Bolesnik je primio L6 terapijski protokol nakon čega je nastupila kompletna remisija i u koštanoj srži i na koži. Međutim, nakon sedam meseci došlo je do relapsa leukemije koji je doveo do smrtnog ishoda. **Zaključak.** Prikazani bolesnik ukazuje na značaj prisustva kutanih erupcija u kontekstu hematoloških maligniteta.

Ključne reči:

rozacea; koža, manifestacije; leukemija, mijeloidna; dijagnoza; lečenje, ishod.

Introduction

Skin findings in leukemias are very diverse and conventionally divided into specific lesions (leukemia cutis) and

nonspecific lesions (leukemids) which may be found in up to 80% of all patients with leukemias¹. The leukemids vary clinically and they are usually a manifestation of bone marrow or immunologic impairment (hemorrhagic diathesis and

different skin infections), but also Sweet syndrome, *pyoderma gangrenosum*, erythroderma, maculopapular exanthema, prurigo-like papules, generalized pigmentation, follicular mucinosis, generalized pruritus may be found during the course of leukemia^{2,3}. Histopathologic findings in leukemids are as variable as clinical picture. Granulomatous skin infiltrates are reported in the context of various forms of lymphomas and leukemias, clinically they are mostly widespread eruptions consisting of papules and nodules with sarcoidal histology. Sherertz et al.⁴ reported a granulomatous rosacea-like leukemid in a patient with poorly differentiated lymphocytic lymphoma.

Case report

A 70-year-old Caucasian male was referred to our Institute for a 3-month history of erythema, papules and pustules in the face with wax-and-wane course. Family history was unremarkable, in personal history there were tuberculous orchiepididymitis 35 years ago and the patient had vitiligo for 20 years. Two month before the admittance to the Institute the patient developed unexplained fever, weight loss (7 kg in one month, approx. 10% of body mass), malaise and anemia irresponsive to iron supplements.

On examination, there were disseminated symmetric erythematous and violaceous papules, papulo-nodules and plaques with slate scale on the face, ears and neck; there were sparse pustules, too (Figure 1). The mucous membranes showed no lesions; there were no lymphadenopathy, hepatomegaly or splenomegaly.



Fig. 1 – Symmetric disseminated closely grouped erythematous papules, papulonodules and plaques on the face with sparse pustules

Histopathologic examination of lesional skin revealed hyperkeratosis and acanthosis of epidermis and follicular and perifollicular diffuse mixed infiltrate with granuloma formation and multinucleate giant cells of foreign body type (Figure 2). There were no acid fast bacteria or mucin deposition. No Demodex was seen.

Routine laboratory evaluation discovered high erythrocyte sedimentation rate (12 mm in the first hour) and severe

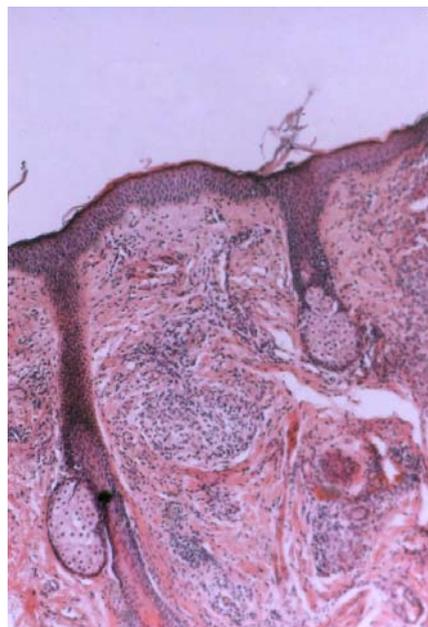


Fig. 2 – Follicular and perifollicular diffuse mixed infiltrate with granuloma formation and giant cells of foreign body type (H&E, 40×)

macrocytic anemia (hemoglobin 80 g/l and erythrocytes $2.28 \times 10^{12}/l$) with normal leukocyte and platelet count. Ferritin was very high – 641 $\mu\text{g}/l$. Lactate dehydrogenase was slightly elevated (358 U/l), C-reactive protein was highly elevated (45 mg/l). Other tests – biochemistry (serum glucose, urea, creatinine, cholesterol, triglycerides, sodium, potassium, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, and gamma glutamil transpherase), immunology (antinuclear antibodies, anti parietal antibodies), urinalysis, chest radiography, echosonography of the abdomen, HIV – were all within normal limits, or negative.

Direct immunofluorescence test from the involved skin and lupus band test from nonlesional skin were negative. Colonoscopy showed no abnormalities. Purified protein derivative (PPD) test was positive, 21 mm. Electrophoresis of the serum proteins demonstrated relative increase in alpha 1 (5.3%), alpha 2 (14.7%) and gamma fraction (16.7%) with decrease in albumin (50.1%).

Hematological exploration (cytological findings from bone marrow aspirate) showed findings consistent with acute myeloid leukemia (AML), French-American-British (FAB) subtype M2 with signs of three lineage dysplasia, with underlying myelodysplastic syndrome. Cytochemical staining showed that 78% of blasts were peroxidase positive with Auer rods. Cytogenetic analysis showed normal male karyotype 46 XY.

The patient was referred to the Institute of Hematology and received L6 protocol (cytarabine with mercaptopurine). After the induction the patient had entered the remission in his bone marrow status and peripheral blood and the consolidation treatment was introduced. Hematological remission was followed by clinical remission of cutaneous findings – infiltration of lesions relatively rapidly diminished and erythema gradually decreased; in several weeks most of lesions completely resolved (Figure 3).



Fig. 3 – Clinical remission of facial lesions after the treatment of underlying acute myeloid leukemia

Unfortunately, after a 7-month remission the patient had relapse of leukemia with disease progression which had fatal outcome. During the relapse several new infiltrated papules and plaques were noted.

Discussion

Nonspecific skin findings in leukemias are frequent and very variable. Most of them are the result of impairment function of bone marrow and include purpura, hemorrhage or ecchymoses or they are a manifestation of impaired immunity and include various skin infections, e.g. disseminated or severe herpes zoster, warts, fungal infections^{1-3,5}. Other cutaneous findings in leukemias include Sweet syndrome, including bullous Sweet syndrome, pyoderma gangrenosum, severe necrotic arthropod bite, erythroderma, maculopapular exanthema, prurigo-like papules, generalized pigmentation, follicular mucinosis, and generalized pruritus^{1-3,6}. Frequent skin findings in myelodysplastic syndromes and myelogenic leukemias include neutrophilic dermatoses, namely Sweet syndrome, pyoderma gangrenosum, subcorneal pustular dermatosis and erythema elevatum diutinum⁷⁻¹⁰. Skin eruptions in myelodysplastic syndromes may be a sign of transition to

acute myeloid leukemia and are associated with poor prognosis¹¹.

Histopathologic findings in cutaneous leukemias and leukemids are as diverse as clinical picture. Granulomatous skin infiltrates have been reported in the context of myelodysplasia^{12,13}, acute myelomonocytic leukemia¹⁴, Sezary syndrome^{15,16}, acute myeloid leukemia¹³, immunocytoma¹⁷, poorly differentiated lymphocytic lymphoma⁴, adult T-cell leukemia/lymphoma¹⁸. Most of granulomatous infiltrates had sarcoidal histology, true leukemic infiltration have been rarely reported¹⁵⁻¹⁸. Sarcoidal tissue reaction have been proposed to be a host response to leukemia progression^{18,19}; tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta are considered to be crucial for granuloma formation¹⁴.

Rosacea-like facial eruptions have only been sporadically reported as specific or nonspecific skin findings in leukemias and lymphomas^{4,17,20,21}. Sherertz et al.⁴ reported a granulomatous rosacea-like leukemid in a patient with poorly differentiated lymphocytic lymphoma. The patient had rosaceaiform eruption along with subcutaneous nodules on the face, both had sarcoidal histology, skin lesions followed the course of lymphoma. Colvin et al.¹⁷ reported a patient with cutaneous lymphoplasmacytoid lymphoma (immunocytoma) with facial lesions consistent with rosacea, the skin lesions are proved to be actual immunocytoma. Thomson and Cochran²⁰ reported a patient with chronic lymphatic leukemia presenting as atypical rosacea, the review of biopsy specimens revealed the presence of follicular mucinosis.

Apart from unusual and rare skin eruption in association with acute myeloid leukemia, another interesting fact is that the skin lesions preceded the development of myelodysplasia and leukemia. Since there are several reports of connection between granulomatous skin lesions, including granulomatous rosacea, with various forms of leukemias, in our opinion, it is appropriate to investigate every suddenly developed rosacea (especially granulomatous) which does not respond to standard therapy.

Conclusion

This case indicates the importance of skin eruptions in the context of hematological malignancies.

R E F E R E N C E S

1. Büchner SA. Specific and nonspecific skin manifestations in leukemia. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2002; 91(24): 1071-7. (German)
2. Braun-Falco O, Plevig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Cutaneous aspects of leukemia. In: Braun-Falco O, Plevig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, editors. *Dermatology*. 2nd completely revised ed. Berlin: Springer; 2000. p. 1641-8.
3. MacKie RM. Cutaneous lymphomas and lymphocytic infiltrates. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, editors. *Textbook of dermatology*. 6th ed. London: Blackwell Science; 1998. p. 2397-8.
4. Sherertz EF, Westwick TJ, Flowers FP. Sarcoidal reaction to lymphoma presenting as granulomatous rosacea. *Arch Dermatol* 1986; 122(11): 1303-5.
5. Desch JK, Smoller BR. The spectrum of cutaneous disease in leukemias. *J Cutan Pathol* 1993; 20(5): 407-10.
6. Quaglino D, Di Leonardo G, Furia N, Paglione M, Pasqualoni E. Cutaneous involvement in leukaemic patients. A review of the literature and personal experience. *Recenti Prog Med* 1997; 88(9): 415-21.
7. Cho KH, Han KH, Kim SW, Youn SW, Youn JL, Kim BK. Neutrophilic dermatoses associated with myeloid malignancy. *Clin Exp Dermatol* 1997; 22(6): 269-73.
8. Hensley CD, Caughman SW. Neutrophilic dermatoses associated with hematologic disorders. *Clin Dermatol* 2000; 18(3): 355-67.
9. Khodadad K, Sadeghipour A, Aghili N. Generalized neutrophilic dermatosis: a rare presentation of myelodysplastic syndrome. *Indian J Cancer* 2005; 42(1): 57-9.

10. Wong TY, Suster S, Bouffard D, Flynn SD, Johnson RA, Barnhill RL, et al. Histologic spectrum of cutaneous involvement in patients with myelogenous leukemia including the neutrophilic dermatoses. *Int J Dermatol* 1995; 34(5): 323–9.
11. Avivi I, Rosenbaum H, Levy Y, Rowe J. Myelodysplastic syndrome and associated skin lesions: a review of the literature. *Leuk Res* 1999; 23(4): 323–30.
12. Katz KA. Disseminated cutaneous granulomatous eruption occurring in the setting of myelodysplasia. *Dermatol Online J* 2003; 9(4): 22.
13. Vestey JP, Turner M, Biddlestone L, McLaren K, Goulden N, Hunter JA. Disseminated cutaneous granulomatous eruptions associated with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18(6): 559–63.
14. Anan T, Imamura T, Yokoyama S, Fujiwara S. Erythema nodosum and granulomatous lesions preceding acute myelomonocytic leukemia. *J Dermatol* 2004; 31(9): 741–7.
15. Gregg PJ, Kantor GR, Telang GH, Lessin SR, Nowell PC, Vonderheid EC. Sarcoidal tissue reaction in Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(2 Pt 2): 372–6.
16. Carrozza PM, Kempf W, Kazakov DV, Dummer R, Burg G. A case of Sézary's syndrome associated with granulomatous lesions, myelodysplastic syndrome and transformation into CD30-positive large-cell pleomorphic lymphoma. *Br J Dermatol* 2002; 147(3): 582–6.
17. Colvin JH, Lamerson CL, Cuauling H, Mutasim DF. Cutaneous lymphoplasmacytoid lymphoma (immunocytoma) with Waldenström's macroglobulinemia mimicking rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(6): 1159–62.
18. Higaki Y, Mizushima J, Kawashima M, Motoji T, Mizoguchi H. Cutaneous granulomas associated with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Dermatology* 2003; 206(2): 157–60.
19. Reich JM. Acute myeloblastic leukemia and sarcoidosis. Implications for pathogenesis. *Cancer* 1985; 55(2): 366–9.
20. Thomson J, Cochran RE. Chronic lymphatic leukemia presenting as atypical rosacea with follicular mucinosis. *J Cutan Pathol* 1978; 5(2): 81–7.
21. Colomb D, Bonjean M, Patricot LM. Acneiform lesions of the face revealing a malignant disease of plasmocytes. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1966; 73(3): 341–2. (French)

The paper was received on February 21, 2008.



Ekstremno brz razvoj sindroma transuretralne resekcije prostate

Extremely rapid development of transurethral resection of the prostate syndrome

Nebojša Lađević*, Ivana Likić Lađević†, Otaš Durutović‡,
Đorđe Nale‡, Zoran Džamić‡

Klinički centar Srbije, *Institut za anesteziju i reanimaciju, †Institut za ginekologiju i akušerstvo, ‡Institut za urologiju i nefrologiju, Beograd

Apstrakt

Uvod. Sindrom transuretralne resekcije prostate (TURP) javlja se posle uretroskopskih procedura kod kojih se koristi tečnost za irigaciju. Sindrom TURP može se javiti veoma brzo, ali i u prva 24 časa posle operacije. Sindrom TURP utiče na mnoge sisteme i dovodi do promena u intravaskularnom volumenu i osmolalnosti plazme. **Prikaz bolesnika.** Prikazan je 72-godišnji bolesnik sa benignom hiperplazijom prostate, šećernom bolešću i anginom pectoris, koji je podvrgnut TURP u spinalnoj anesteziji. Neobično izražena somnolencija, bradikardija (38 otkucaja/min), dezorijentacija i edem lica ukazali su na dijagnozu sindroma TURP samo 15 minuta nakon početka operacije. Dijagnoza je potvrđena pomoću gasnih analiza arterijske krvi (metabolička acidoza, pH arterijske krvi 7,29) i hiponatrijemije (96 mmol/l). Agresivna i adekvatna terapija diureticima i bikarbonatima smanjila je simptomatologiju i sačuvala život bolesniku. **Zaključak.** Veoma brz razvoj sindroma TURP je moguć. Stalan nadzor bolesnika je neophodan, jer omogućava pravovremeno prepoznavanje TURP sindroma. Primena adekvatne terapije sprečava razvoj značajnih komplikacija.

Ključne reči:

prostata, hipertrofija; resekcija prostate, transuretralna; dijagnoza; bradikardija; acidoza; lečenje.

Abstract

Background. The transurethral resection of the prostate (TURP) syndrome is reported after ureteroscopic procedures with irrigating solutions. TURP syndrome may occur quickly or up to 24 hours postoperatively. TURP syndrome affects many systems and manifests itself mainly through acute changes in intravascular volume and plasma solute concentrations. **Case report.** We reported a 72-year-old patient with benign prostatic hyperplasia, diabetes mellitus and angina pectoris who underwent TURP under spinal anesthesia. Unusual marked somnolence, bradycardia (38 beats/min), disorientation and face edema indicated a diagnosis of TURP syndrome only 15 minutes after the operation had started. The diagnosis confirmed by arterial gas analyses (metabolic acidosis, pH was 7.29) and hyponatremia (96 mmol/l). Aggressive and adequate therapy with diuretic and bicarbonates decreased symptoms and saved patient's life. **Conclusion.** Very fast development of TURP syndrome is possible. Continuous patient monitoring is necessary to provide fast recognition of TURP syndrome. Adequate therapy can prevent considerable complications.

Key words:

prostatic hyperplasia; transurethral resection of prostate; diagnosis; bradycardia; acidosis; therapeutics.

Uvod

Prodor irigacionih tečnosti u vaskularni prostor može dovesti do značajnih komplikacija. To se najbolje vidi kod sindroma transuretralne resekcije prostate (TURP) koji se može javiti već na početku operacije, ali i 24 h posle operacije¹. Sindrom TURP nema uvek istu kliničku sliku i zato ga je teško odmah otkriti². U osnovi neuroloških i kardiovaskularnih poremećaja su diluciona hiponatrijemija i hipoosmolalnost plazme. Incidencija sindroma TURP je između 1,6% i 2,0%³.

Prikaz bolesnika

Bolesnik, star 72 godine, primljen je u Urološku kliniku Kliničkog centra Srbije pod dijagnozom benigna hiperplazija prostate i planiran je za operativno lečenje primenom TURP. Posle standardne pripreme, sprovedenih laboratorijskih analiza, internističkog pregleda i urađenog elektrokardiograma (EKG), planiran je za operativni program. Sve laboratorijske analize koje obuhvataju krvnu sliku, ureu, kreatinin, albumine, proteine, elektrolite, enzime jetre, kao i protrombinsko i parcijalno tromboplastinsko vreme bile su u granicama normale.

Jedino je koncentracija glukoze u krvi bila blago povišena (8,1 mmol/l). Po anamnestičkim podacima bolesnik nije imao prethodnih operacija. Negirao je alergiju na lekove. Povišeni nivo glukoze u krvi regulisao je dijetom, žalio se na povremene bolove u grudima i zamaranje pri jačem naporu. Po nalazu kardiologa imao je očuvanu srčanu funkciju i pored angine pektoris, zbog čega je bolesnik uzimao pentaeritritil tetranitrat tablete od 40 mg, dva puta dnevno, svakog dana.

Na dan operacije bolesnik nije jeo ni pio, primio je 500 ml Hartman rastvora intravenski (*iv*) i intramuskularno premedikaciju koja se sastojala od 0,5 mg atropina i 3 mg midazolama, a zatim, pola sata kasnije, i spinalnu anesteziju sa 3 ml 0,5% bupivakaina iglom G 25 u nivou L2–L3 prostora. Pre primene anestezije arterijski pritisak bio je 135/85 mmHg, a puls 85 otkucaja/min, dok je posle 5 minuta arterijski pritisak iznosio 130/80 mmHg, a puls 80 otkucaja/min. Bolesnik je postavljen u uroginekološki položaj i pripremljen za endoskopsku proceduru. Ujutru, pre započinjanja intervencije, bolesnik je bio potpuno svestan i orijentisan u vremenu, prostoru i prema ličnostima. Hirurg je započeo TURP 15 minuta posle date spinalne anestezije. Svi vitalni parametri bolesnika bili su u granicama normale i on se dobro osećao. Za ispiranje bešike korišten je rastvor Ispiro^l® (manitol+sorbitol). Uključena je i druga boca sa 500 ml Hartmanovog rastvora *iv*, u sporim kapima. Posle 15 minuta od početka operacije bolesnik je postao blago uznemiren i počeo nepovezano da priča što je privuklo pažnju anesteziologa koji je konstatovao da su arterijski pritisak i puls normalni, ali da bolesnik nepovezano priča i da je blago otečen u licu. Posle 20 minuta od početka operacije bolesnik je bio potpuno dezorijentisan, žalio se na bolove u grudima. Pritisak je bio 120/80 mmHg, dok je puls iznenada pao na 38 otkucaja/min. U tom trenutku doneta je odluka o prekidu operacije, unet pokretni aparat za EKG i primenjeno 0,5 mg atropina *iv*, što je puls ubrzalo na 45 otkucaja/min. S obzirom na ličnu anamnezu, inicijalno je postavljena sumnja na infarkt miokarda i/ili hipoglikemiju. Umesto Hartmanovog rastvora, na sistem za infuziju priključena je 5% glukoza i pozvan laborant koji je uzeo vensku krv radi određivanja koncentracije glukoze. Zapis EKG pokazao je nalaz sinusne bradikardije bez znakova ishemijske bolesti. Na osnovu kliničke slike, somnolencije, otečenosti lica, isključenja ishemijske bolesti srca, kao i odsustva poboljšanja opšteg stanja bolesnika, uprkos primeni glukoze *iv*, zaključeno je da se radi o sindromu TURP. Izvađen je uzorak arterijske krvi za gasne analize i uzorak venske krvi za analizu prevashodno elektrolita. Zatim je primenjeno 100 ml natrijum bikarbonata *iv*, 120 mg furosemida *iv* i kiseonik preko maske. Pet minuta kasnije dobijena je vrednost nivoa glukoze u venskoj krvi koji je iznosio 8,8 mmol/l, a deset minuta kasnije urađene su gasne analize u kojima je bila izražena metabolička acidoza sa baznim ekscesom od minus 13 mmol/l i bikarbonatima 12 mmol/l. pH arterijske krvi iznosio je 7,29. Zbog ubrzanog disanja došlo je do razvoja kompenzatorne respiratorne alkaloze i pada parcijalnog pritiska ugljen-dioksida na 25 mmHg. Bilo je jasno da se radilo o velikoj apsorpciji irigacione tečnosti u vensku cirkulaciju, hemodilucije krvi i hemodilucione hiponatrijemije sa cerebralnim edemom, opštom slabošću bolesnika, mukom i povraćanjem. Dvadeset minuta posle primene furosemida i natrijum-bikarbonata došlo

je do postepenog smirenja bolesnika i porasta pulsa na 64 otkucaja/min, ali je bolesnik i dalje bio jako otečen u licu, naročito oko očiju. Zbog toga je prebačen u jedinicu intenzivne nege, gde je sproveden dalji monitoring. Neposredno posle prijema u jedinicu intenzivne nege stigli su i rezultati biohemijske analize uzete krvi. Zapažene su ekstremno niske vrednosti elektrolita: natrijum 96 mmol/l, hlor 63 mmol/l, kalijum 3,8 mmol/l. Stimulacija diureze vršena je do narednog jutra, kao i nadoknada bikarbonata prema gasnim analizama arterijske krvi koje su u početku uzimane svakog sata, a kasnije na dva sata. Na dan operacije, kontrolni nalaz biohemijskih analiza pokazao je vrednosti natrijuma 114 mmol/l, hlora 83 mmol/l, kalijuma 4,0 mmol/l. Bazni eksces bio je minus 5, a bikarbonati 19, dok je pH bio 7,35. Bolesnik je postao komunikativan i orijentisan oko 17 h popodne, na dan operacije. Do sutradan ujutro diureza je iznosila 4 500 ml. Prvog postoperativnog dana bolesnik je bio svestan, orijentisan u sva tri pravca, sa normalnim arterijskim pritiskom (130/80 mmHg) i pulsom (74 otkucaja/min), eupnoičan, sa manjim otokom lica. Bolesnik se žali na opštu slabost, glavobolju i gubitak pamćenja za događaje do večeri dana kada je operisan. Drugog postoperativnog dana natrijum je bio 127 mmol/l, a hlor 93 mmol/l. Monitoring i terapija su nastavljeni, a svi simptomi vezani za sindrom TURP nestali su trećeg postoperativnog dana kada su normalizovani izgled bolesnika i sve laboratorijske analize (natrijum 136 mmol/l, hlor 101 mmol/l). Četvrtog postoperativnog dana bolesnik je otpušten iz jedinice intenzivne nege.

Diskusija

Sindrom TURP retko se javlja ali je neophodno uvek misliti na njega. Veliki broj lekara smatra da je potrebno dosta vremena da bi se on razvio⁴. U poslednjih 20 godina u Urološkoj klinici nije bilo bolesnika sa ekstremno brzo razvijenim sindromom TURP. Na to su uticale mere prevencije: trajanje operacije je ograničeno na 60 min, primenjuje se specijalni rastvor za ispiranje bešike tokom rada, smanjen je pritisak irigacije i hirurzi su edukovani da sve otvorene venske sinuse moraju vrlo brzo koagulirati. Ovog puta sindrom TURP se ekstremno brzo razvio, već posle 15–20 minuta od početka elektroresekcije prostate, iako je i to već zabeleženo u literaturi⁵. Kod prikazanog bolesnika karakteristične su bile izuzetno niske vrednosti elektrolita koje mogu dovesti i do smrtnog ishoda. Izražena simptomatologija započinje kada je nivo natrijuma niži od 120 mmol/l, dok je kod našeg bolesnika ta vrednost iznosila svega 96 mmol/l. Zahvaljujući brzom prepoznavanju sindroma TURP i primeni adekvatne terapije, sprečene su fatalne posledice. Natrijum je postepeno nadoknađen, acidobazni status je korigovan i iz krvotoka bolesnika izbačen je višak tečnosti.

Zaključak

Brza pojava sindroma TURP je moguća. Potreban je stalan nadzor bolesnika tokom operacije kako bi se na vreme otkrila eventualna pojava ovog sindroma. Prava i pravovremena dijagnoza i terapija sprečavaju razvoj komplikacija i fatalni ishod.

L I T E R A T U R A

1. *Hahn RG*. Fluid absorption in endoscopic surgery. *Br J Anaesth* 2006; 96(1): 8–20.
 2. *Furuya S, Furuya R, Ogura H, Araki T, Arita T*. A study of 4,031 patients of transurethral resection of the prostate performed by one surgeon: learning curve, surgical results and postoperative complications. *Hinyokika Kyo* 2006; 52(8): 609–14. (Japanese)
 3. *Wendt-Nordahl G, Bucher B, Häcker A, Knoll T, Alken P, Michel MS*. Improvement in mortality and morbidity in transurethral resection of the prostate over 17 years in a single center. *J Endourol* 2007; 21(9): 1081–7.
 4. *Gravstein D*. Transurethral resection of the prostate (TURP) syndrome: a review of the pathophysiology and management. *Anesth Analg* 1997; 84(2): 438–46.
 5. *Hurlbert BJ, Wingard DW*. Water intoxication after 15 minutes of transurethral resection of the prostate. *Anesthesiology* 1979; 50(4): 355–6.
- Rad je primljen 6. III 2008.



Vojnomedicinska akademija: Bazični kurs iz nuklearne fizike, instrumentacije, radiofarmacije i primene kliničkih protokola u nuklearnoj medicini

Military Medical Academy: The Basic Course of Nuclear Physics, Instrumentation, Radiopharmacy and Clinical Guidelines in Nuclear Medicine

Ajdinović Boris*, Petrović Maja[†], Perovanović Milan*

Vojnomedicinska Akademija, *Institut za nuklearnu medicinu, Klinički centar Srbije,

[†]Institut za nuklearnu medicinu, Beograd

Uz podršku Evropskog udruženja nuklearne medicine (EANM) preporučeni su kontinuirani kursevi/obuke/seminari/stručni sastanci u zemljama centralnoistočnog regiona Evrope, čiji nuklearno medicinski tehnolozi/tehničari (NMT) nemaju ili imaju nepotpuno stručno obrazovanje za obavljanje poslova u centrima za nuklearnu medicinu. U razvijenim evropskim zemljama neophodna je trogodišnja univerzitetska usko-stručna edukacija, nakon završenog osnovnog i srednjeg obrazovanja.

U Srbiji, za sada, nije jasno definisan i ustanovljen takav vid obrazovanja za tehnologe ove struke. Prema našem Zakonu („Sl. list SRJ“, br. 45/97), zaposleni na mestu NMT morali su imati završenu Višu medicinsku školu, odsek Radiološki tehničar, kao i završen Bazični kurs iz primene radioizotopa u medicini i zaštite od jonizujućeg zračenja u organizaciji Centra za permanentnu edukaciju Instituta za nuklearne nauke „Vinča“, Beograd.

Međutim, stanje u našoj zemlji je drugačije. Naime, na poslovima NMT, iako nuklearno-medicinske ustanove u zdravstvenom sistemu Srbije postoje već 50 godina, većina tehničara rade sa završenom srednjom medicinskom školom, raznih profila.

Iz gorenavedenog teksta, jasno je da se ovim tehničarima mora omogućiti obrazovanje iz struke u vidu različitih oblika kontinuirane edukacije.

Stoga, 6. juna 2008. godine, pod pokroviteljstvom Evropskog udruženja nuklearne medicine – odbora za tehnologe (EANM-TC), Društvo nuklearno medicinskih tehničara Srbije, organizovalo je u Vojnomedicinskoj akademiji (VMA) prvi jednodnevni kontinuirani edukativni kurs pod nazivom „Bazični kurs iz nuklearne fizike, instrumentacije, radiofarmacije i primene kliničkih protokola u nuklearnoj medicini“.

Kursu je prisustvovalo 40 polaznika iz nuklearno-medicinskih centara Republike Srbije, koji su kao dokaz uspešnog završetka kursa dobili sertifikat i potvrdu o dobijanju 12 kredit sati.

Nastavu su izvodili predavači iz Vinče, Medicinski fakultet Niš, Klinički centar Srbije i Medike nuklearne kao i predavači iz VMA. Kursu su prisustvovali Wim van den Broek iz Holandije, predsednik EANM-TC, i u svojstvu delegata EANM-TC, Samo Dražumeric iz Republike Slovenije koji su se vrlo pohvalno izrazili o organizaciji i kvalitetu kursa.

Posebnu zahvalnost su izrazili Upravi VMA i Institutu za nuklearnu medicinu VMA za svesrdnu podršku u održavanju ovog kursa.

Ovaj početak pokazuje budućnost još boljeg dijagnostičiranja i lečenja bolesnika.



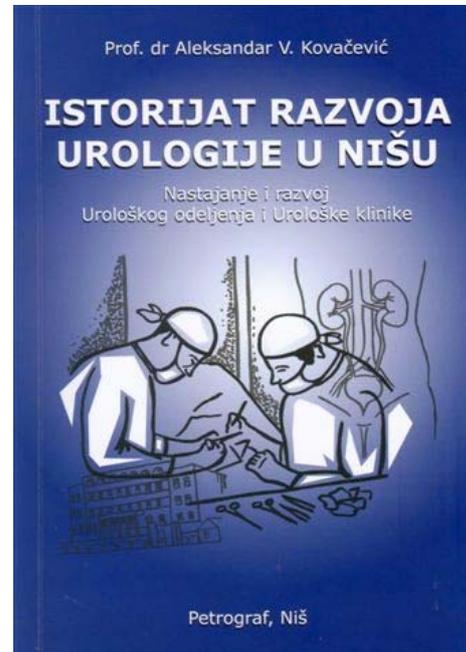


Istorija razvoja urologije u Nišu

Nastajanje i razvoj Urološkog odeljenja i Urološke klinike

Autor: Prof. dr Aleksandar V. Kovačević

Izdavač: Petrograf, Niš 2008



Knjiga „Istorija razvoja urologije u Nišu - Nastajanje i razvoj Urološkog odeljenja i Urološke klinike“ predstavlja kazivanje prof. dr Aleksandra V. Kovačevića o vremenu u kome je nastala i razvijala se posleratna zdravstvena služba grada Niša, niške bolnice i njene urološke službe od 1948. godine do osamdesetih godina prošlog veka.

Knjiga čini jedinstveno i monolitno izdanje od kapitalnog značaja za istoriju medicine Srbije. Ona govori o uslovima u kojima je nastalo i razvilo se Urološko odeljenje i Urološka klinika u niškoj bolnici.

Knjiga je napisana na 165 strana, u tvrdom povezu, ima pet poglavlja. Literatura je data na kraju knjige.

Svako poglavlje bogato je ilustrovano fotografijama (preko 100 fotografija).

Data je biografija sa slikom prof. dr Aleksandra V. Kovačevića.

U prvom poglavlju knjige prikazan je geostrateški položaj Niša i njegov značaj kroz istoriju i posle Drugog svetskog rata.

Drugo poglavlje nosi naziv „Osnivanje i razvoj građanskih zdravstvenih ustanova u Nišu po oslobođenju od Turaka“. U njemu autor govori o prvim lekarima i apotekarima u Nišu posle oslobođenja od Turaka 1878. godine, stradanim lekarima za vreme Prvog svetskog rata u Nišu, zatim o osnivanju prve građanske bolnice, vojne bolnice, Pasterovog zavoda, izgradnji hirurškog paviljona u gradskoj bolnici i izgledu bolnice po završetku drugog svetskog rata.

Prvi lekar u Nišu posle oslobođenja od Turaka bio je dr Antonije Zajiček (1880). U to vreme u Nišu su postojale dve apoteke, apoteka Đorđa Blesidesa (smatra se prvom apotekom u Nišu) i apoteka Dimitrija Fredića. Prva srpska bolnica u Nišu formirana je 10. januara 1878. godine pod nazivom Velika niška vojna bolnica. Pasterov zavod u Nišu zvanično je otvoren 1. januara 1900. godine, a njegov prvi upravnik bio je sanitetski poručnik Srpske vojske dr Dragutin S. Petković. Kada je Niš 1915. godine bio ratna prestonica Srbije, od stranih lekara koji su se našli na službi u Nišu, stradalo je ukupno njih jedanaest: dr Abadi Sabri iz Kaira, dr Doneli Džems iz USA (ubio se u delirijumu od pegavog tifusa), dr Eva Mesnicki i dr Ernest Alfred iz Švajcarske, dr Sergije Kantamirov Ivanović iz Carigrada, dr Ligos Jovan iz Soluna, dr Eva Metnicka iz Lozane, dr Vasilije Sergejev Barboški iz Rusije, dr Džagris Teofano iz Grčke, dr Bek Herman i dr Rudolf Buberle (zarobljenici), a od naših, ukupno dvanaest dr Miloš Stevanović, dr Vojislav Stojanović, dr Ilija Todorović, dr Milan Cekić – Pomorac, dr Evgenije Branovački – Čana, dr Andra Božinović, dr Stevan Vujičić, dr Božidar Zamft (bio je upravnik niške Vojne bolnice 1912. godine, lekar vojne stanice 1914/15. godine), dr Borivoje Jaćević, dr Pavle Jevtić (dugogodišnji upravnik Civilne bolnice u Nišu), dr Stevan Moravac i student medicine u Beču Stanislav Jovanović. Na kraju poglavlja autor hronološki beleži nazive gradske bolnice u Nišu od dana osnivanja 17. jula 1881. godine do današnjeg vremena.

U trećem poglavlju „Istorijat urologije u Nišu“, sa podnaslovima „Urološki odsek“, „Urološko odeljenje“ i „Urološka klinika“, autor dokumentarno ilustruje razvoj urologije u Nišu. U ovom poglavlju autor navodi da je 1948. godine Ministarstvo zdravlja NR Srbije postavilo za urologa Opšte bolnice u Nišu primarijusa dr Borivoja Đorđevića. U jednom delu teksta autor kazuje: „Urologija u Nišu zaista mnogo dužuje primarijusu dr Borivoju Đorđeviću i ima obavezu da sačuva uspomenu na pionira urologije u Nišu“. Za doprinos razvoju urologije u Nišu autor posebno ističe prof. dr Nikolu Đuknića, dr Životu Cvetkovića, prof. dr Borivoja Ćosića, dr Dragana Andrejevića, akademika Savu Petkovića, primarijusa dr Miluna Mitrovića, prof. dr L. Kisbenedeka iz Budimpešte, prof. dr C. Yildirana iz Istambula, prof dr B. Stefanovića iz Temišvara.

Četvrto poglavlje „Rad lekara sa niške Urološke klinike u Libiji u bolnici u Zuari“ prikazuje pionirski rad naših doktora na radu i formiranju bolnice u Zuari (Libija). U tekstu ovog poglavlja navode se imena svih urologa koji su radili u

bolnici u Zuari, kao i svi problemi i teškoće koji su se javili pri osnivanju prvog i pravog urološkog odeljenja u ovoj bolnici. Prvi urolog sa Urološke klinike u Nišu koji je radio u bolnici u Zuari bio je primarijus dr Zoran Vidojković (1974).

Peto poglavlje čine anegdote sa Urološke klinike u Nišu.

Kao zaključak u prikazu ove knjige navodim zapis prof. dr Aleksandra V. Kovačevića iz predgovora knjige: „... Zato je ovaj tekst mrvica u namirivanju duga svom gradu, skoro zaboravljenim kolegama, lekarima pomoćnicima, medicinskim sestrama, bolničarima i bolesnicima. Ali i svom narodu koji zaslužuje da pamti. Da ima svoju istoriju i tradiciju. Da ima svoje čvrste korene. Da se iz toga i napajaju i nadahnjuju. I obavezuje na nova dela. Da zna da prepozna i otkrije ono što treba poštovati. Jer samo tako, kako to Njegoš reče – na groblju će iznići cvijeće, za daleko neko pokoljenje!“.

Promocija knjige je obavljena u Rektoratu Univerziteta u Nišu, 16. maja 2008. godine.

dr Rade R. Babić



Prof. dr sc. med. Milomir Đokić
pukovnik
(1951–2007)

Izenada nas je dana 01. 02. 2007. godine zauvek napustio naš uvaženi, cenjeni i dragi kolega prof. dr sc. med. Milomir Đokić, pukovnik Vojske Srbije, višegodišnji načelnik Klinike za infektivne i tropske bolesti Vojnomedicinske akademije i jedan od naših vodećih infektologa. Prerana smrt, posle kraće i teške bolesti, iznenadila je kolege i poštovaoc prof. Đokića.



Rodio se 16. 11. 1951. godine u Trsteniku. Osnovnu školu je završio 1967. godine u Paraćinu, a u Čupriji muzičku školu na odseku harmonika. Gimnaziju je završio u Čupriji 1971. godine sa odličnim uspehom. Medicinski fakultet u Beogradu upisuje 1971, kao stipendista Univerziteta u Beogradu, gde je apsolvirao 1976, a diplomirao 1977. godine. Posle obaveznog lekarskog staža i vojne obaveze, radio je kao predavač na Višoj medicinskoj školi u Beogradu. Godine 1980. primljen je na specijalizaciju u Vojnomedicinsku akademiju, kada i dolazi na Kliniku za zarazne bolesti. Specijalizaciju završava 1983. godine sa odličnim uspehom. Radeći kao lekar na specijalizaciji, a kasnije kao specijalista na odeljenju, ispoljio je neiscrpnu energiju, motivaciju i želju za usvajanje novih znanja i sticanje iskustava. Bio je načelnik odeljenja, a kasnije i načelnik Klinike, najpre kao građansko

lice, a kasnije kao aktivni oficir, pukovnik Vojske Srbije i Crne Gore, kasnije Vojske Srbije. Na početku karijere ubrzo postaje prepoznatljiv po pozitivnom odnosu prema nauci i struci. Krasile su ga ljudska blagost, velika znatiželja i snaga u traganju za najboljim rešenjima dijagnostike i lečenja bolesnika. Nastojao je da što je moguće pre savremene poglede koji se odnose na patogenezu i terapiju bolesti primeni u kliničkoj praksi. Uživao je u upoznavanju bazičnih istraživanja iz oblasti infektologije, pa je i sam radio na sličnim projektima. O ovome najbolje svedoči njegova doktorska disertacija, koju je odbranio 1997. godine pod naslovom: „Značaj ekspresije nekih adhezivnih molekula u imunopatogenezi hronične hepatitis B virusne infekcije“. Tokom 1986–1990. real-izovao je naučni projekat: „Kliničke, epidemiološke i histološke karakteristike hepatitisa u pripadnika vojske koji su asimptomatski nosioci HBs antigena“.

U kliničkoj praksi se posebno zanimao za dijagnostiku i terapiju nejasnih febrilnih stanja. Više godina posvetio je dijagnostici i lečenju vanplućne tuberkuloze, ali i drugim uzrocima nejasnih febrilnih stanja, malariji, hroničnoj Q groznici i posebno infekcijama izazvanim gljivicama. Za pacijente je bilo zadovoljstvo da, iako opterećeni bolešću, dođu do prof. Đokića, jer su znali da će im on u potpunosti biti posvećen.

Imao je posebnog dara za ostvarivanje socijalnih kontakata, posebno sa kolegama. Ovo je doprinosilo da su bolesnici koje je on vodio, ali i bolesnici kolega saradnika, bili najtemeljitiije i najbrže ispitivani. Pratio je svoje bolesnike u svim dijagnostičkim i terapijskim procedurama i upoznao kolege o stanju i toku bolesti.

Njegova neiscrpnost se efikasno ispoljila i u nastavi. Rado je govorio o aktuelnim problemima iz bilo koje oblasti infektologije. Edukovao je više generacija infektologa i nesebično im prenosio znanja i iskustva, kao i pristup prema bolesnicima. Umešno, kritički i znalački je, sa posebnim darom i šarmom, približavao najsloženije probleme, što je kod mlađih kolega izazivalo divljenje i zadovoljstvo. To je stvaralo opuštenu i zdravu atmosferu koja je tako potrebna u teškom i mukotrpnom radu kliničkog lekara. Bio je brižan prema roditeljima, a kao otac i suprug ponosan na svoju porodicu. Svoju knjigu o AIDS-u posvetio je deci Sari, Jani i Stefanu.

Pored kliničkog rada i nastavne aktivnosti bio je aktivan i u publikivanju stručnih i naučnih radova. Objavio je preko stotinu radova u zemlji i inostranstvu. Posebnu pažnju zaslužuju radovi iz kazuistike i radovi revijalnog karaktera. To-kom 1989. godine bio je na usavršavanju u Klinici za infektivne i tropske bolesti Claude Bernard u Parizu po pitanju problema dijagnostike i terapije HIV infekcije i AIDS. U poznavanju ove oblasti infektologije bio je među vodećim stručnjacima u našoj zemlji. Objavio je knjigu „AIDS-HIV infekcija“.

Bio je član Srpskog lekarskog društva, Infek-tološke, Hepatološke sekcije i Sekcije za transplantaciju organa. Značajan doprinos dao je radu Etičkog komiteta Srpskog lekarskog društva, Komisije za transplantaciju organa i Komisije za sprečavanje i suzbijanje infekcije HIV-om i AIDS-a u Beogradu.

Pored stručnih delatnosti bio je aktivan i u sportskim udruženjima. Kao član fudbalskog kluba Akademac istakao se pozitivnim stavom, ne samo prema sportu, već i prema životu uopšte. U druženjima je znao da unese nenametljivu srdačnost

i šarm. U nepresušnoj energiji za životom znalački je koristio dar i muzičko obrazovanje da interpretira najbolje etno-melodije. Pokazivao je sklonost prema sakupljanju starih predmeta na ovim prostorima. Posedovao je veliku i raznovrsnu etno zbirku različitih i vrednih predmeta, izuzetnu numizmatičku zbirku i vrlo vredne i neobične primerke iz oblasti filatelije. Ljubav prema životu je pokazivao čuvajući i skupljajući primerke jedinki živog sveta, koje je nesebično poklonio školi, kako bi i mladi razvili ljubav prema nauci i životu uopšte. U slobodnom vremenu bavio se rezbarenjem u drvetu ljudskih likova u raznim životnim prilikama, na primer bola ili sreće, a s posebnim nadahnućem i sa puno umešnosti je rezbario predivne starinske škrinje za razne namene.

Profesor dr Milomir Đokić je bio svestrana ličnost, pun životne snage i energije. Prerano je otišao iz naših redova, a njegovim poznanicima i poštovacima ostaje da ga se rado sećaju.

Prof. dr Ivanko Bojić



Prof. dr sc. med. Miloje Čobeljić
pukovnik u penziji
(1949–2008)

Srpska medicina, posebno srpska epidemiologija, izgubila je ove godine istaknutog lekara, epidemiologa i pedagoga: 12. maja iznenada je preminuo prof. dr Miloje Čobeljić.



Pukovnik profesor dr sc. med. Miloje Čobeljić rođen je u Splitu 30.06.1949. godine. Detinjstvo je proveo u Sloveniji, a osnovnu i srednju školu završio je u Vranju. Diplomirao je 1975. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Nakon završene ŠRO SnSI 1976. godine stupa u aktivnu vojnu službu i započinje svoju dugogodišnju briljantnu karijeru na Vojnomedicinskoj akademiji. Specijalistički ispit iz Epidemiologije položio je 1980. godine i postavljen je na dužnost lekara u Odeljenju za eksperimentalnu epidemiologiju, gde je uključen u naučno-israživački rad u domenu etiologije, epidemiologije i prevencije crevnih zaraznih bolesti. Doktorsku disertaciju odbranio je 1988. godine pod nazivom „Doprinos izučavanju enterotoksigenih i enteropatogenih *Escherichia coli* kao uzročnika akutnih dijarejnih oboljenja kod nas“.

Kao rukovodilac projekata „Akutne crevne zarazne bolesti u VJ“ i „Primena metoda molekularne genetike u epidemiološkim istraživanjima crevnih zaraznih bolesti“, dopri-

neo je razradi postojećih, ali i uvođenju novih metoda za dijagnostiku pojedinih uzročnika crevnih zaraznih bolesti, kao što su: kampilobakter, enteropatogene, enterotoksigene, enteroinvazivne, enterohemoragične i enteroadherentne ešerihije koli. Uvodi i metodu za detekciju bakteriofaga u vodi, što je imalo veliki značaj u razjašnjavanju hidričnih epidemija crevnih zaraznih bolesti.

Prvi uvodi i primenjuje metode molekularne genetike u epidemiološka istraživanja u bivšoj Jugoslaviji, sa posebnim akcentom na mogućnost primene metode analize plazmidskog profila u rešavanju epidemija crevnih zaraznih bolesti. Svoje rezultate predstavio je na međunarodnom kongresu „Primena metoda molekularne biologije i bakterijski epidemiološki markeri“ u Grčkoj 1990. godine. Ostavio je iza sebe preko stotinu objavljenih radova u stručnim časopisima u zemlji i inostranstvu. Autor je prve u svetu opisane epidemije crevne zarazne bolesti izazvane do skora nepoznatom vrstom patogene bakterije *Escherichia coli*.

Svoju izuzetno uspešnu profesionalnu karijeru krunisao je zvanjima redovnog profesora, sanitetskog pukovnika i načelnika Instituta za epidemiologiju ZPM VMA, na čijem se čelu nalazio od 1997. godine, pa sve do odlaska u penziju 31.12.2007. godine. Bio je, pored ostalog, predsednik Epidemiološke sekcije Srpskog lekarskog društva, predsednik Udruženja za javno zdravlje Srbije, a od 1997. godine je redovni član Njujorške akademije nauka. Za naučna dostignuća iz prirodnih nauka iz oblasti biologije dobio je 1999. godine Cvijićeve medalje.

Prof. dr Miloje Čobeljić bio je i ostaće upamćen kao jedan od naših najuglednijih epidemiologa, a kao molekularni epidemiolog nije imao premca na ovim prostorima. Svojom erudicijom, širokom kulturom, bistrim umom, britkom logikom i vrsnim poznavanjem struke, dr Čobeljić prirodno se nametnuo kao autoritet i arbitar u svim dilemama koje su u našoj zemlji godinama potresale ne samo epidemiologiju i preventivnu medicinu, već i narodno (javno) zdravlje u najširem smislu. Za njega je naučna istina bila vrhovni kriterijum i kada je struka bila u pitanju nije se libio da se u to ime sukobi. Umeo je da, sa sebi svojstvenom neposrednošću, oceni

svaki traljavo obavljen posao, bilo da je u pitanju nepromišljena odluka o vakcinaciji, nestručno obrađena epidemija ili loše napisana knjiga. To je, nesumnjivo, bilo bolno za one koje je njegova beskompromisna reč opravdano pogađala, ali je mnogo značilo za podizanje stručno-naučnog nivoa i za obrazovanje mlađih stručnjaka. Zbog svoje iskrenosti i kritičnosti bio je u stručnim krugovima ne samo vrlo uvažavan i poštovan, već i omiljen.

Nastavna delatnost prof. dr Miloja Čobeljića obuhvatila je sve vidove ove aktivnosti. Bio je mentor mnogim magistrima i doktorima nauka, koji nikada neće zaboraviti njegovu pomoć i podršku da istraju u svojoj težnji da pomere napred granice naučnih saznanja.

Živeo je život pun obaveza, ali i život pun nadahnuća. Veliki poštovalac umetnosti, naročito pisane reči, bio je uvek izvor informacija kad su u pitanju nova izdanja. Kao pravi hedonista bio je veliki poznavalac vina i nacionalnih kuhinja, ali i prirodnih lepota širom sveta. I zbog toga smo ga voleli.

Preвременa smrt profesora Čobeljića veliki je gubitak prvenstveno za njegovu porodicu i prijatelje, ali i za srpsku epidemiologiju i srodne discipline kojima je suvereno vladao. Mi, njegovi učenici, ostaćemo večno zahvalni na svemu što nas je naučio i što je za nas učinio.

Neka mu je večna slava i hvala!

Puk. doc. dr Radovan Čekanac

UPUTSTVO AUTORIMA

Vojnosanitetski pregled (VSP) objavljuje radove koji ranije nisu nigde publikovani, niti predati za publikovanje redosledom koji određuje uređivački odbor. Uz rad, na posebnom listu, treba dostaviti: izjavu da rad do sada nije (ili je delimično) objavljen ili prihvaćen za štampu u drugom časopisu; potpise svih koautora; ime, tačnu adresu, brojeve telefona (fiksne, mobilne, faks), *e-mail* adresu, kao i kopiju dokaza o pretplati na časopis za sve autore (i koautore). Za objavljene radove VSP zadržava autorsko pravo.

Radove slati na adresu: Vojnosanitetski pregled Vojnomedicinska akademija, Institut za naučne informacije, Cmotravska 17, 11040 Beograd.

U VSP-u se objavljuju **uvodnici, originalni članci, prethodna ili kratka saopštenja**, revijski radovi tipa **opšteg pregleda, aktuelne teme ili metaanalize, kazuistika**, članci iz **istorije medicine**, lični stavovi, naručeni komentari, pisma uredništvu, izveštaji sa naučnih i stručnih skupova, prikazi knjiga, referati iz naučne i stručne literature i drugi prilozi.

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

Radovi se objavljuju na srpskom ili engleskom jeziku sa apstraktima na srpskom i engleskom, za radove tipa originalnih članaka, prethodnih ili kratkih saopštenja, metaanalize i kazuistike. Odabrani članci objavljuju se u celini na engleskom jeziku sa apstraktom na srpskom.

Rukopis se piše pomoću IBM-PC kompatibilnog računara, sa proredom 1,5. Štampa se na laserskom ili nekom drugom visokokvalitetnom štampaču, uredno i bez ispravki, na čistoj beloj hartiji formata A4, sa levom marginom od 4 cm. Koristiti font veličine 12, a načelno izbegavati upotrebu **bold** i *italic* slova, koja su rezervisana za podnaslove. Originalni članci, opšti pregledi i metaanalize ne smeju prelaziti 16 stranica (sa prilogima); aktuelne teme – osam, kazuistika – šest, prethodna saopštenja – pet, a pisma uredniku, izveštaji sa skupova i prikazi knjiga – dve stranice.

U celom radu obavezno je korišćenje međunarodnog sistema mera (SI) i standardnih međunarodno prihvaćenih termina.

Radove (tekst i grafičke priloge) treba slati na disketi i štampane u tri primerka (original i dve kopije). Autori konačnu verziju rukopisa i priloga prihvaćenih za publikovanje predaju u jednom štampanom primerku i na disketi od 3,5" (očišćenju od „virusa“) ili na kompaktnom disku. Za obradu teksta koristiti program **Word for Windows** verzije 97, 2000, XP ili 2003, a samo izuzetno i neki drugi. Za izradu grafičkih priloga koristiti standardne grafičke programe za **Windows**, poželjno iz programskog paketa **Microsoft Office (Excel, Word Graph)**. Kod kompjuterske izrade grafika izbegavati upotrebu boja i senčenja pozadine.

Prispeli radovi kao anonimni podležu uređivačkoj obradi i recenziji najmanje dva urednika/recenzenata. Primedbe i sugestije urednika/recenzenata dostavljaju se autoru radi konačnog oblikovanja. Otisak članka šalje se prvom autoru na korekturu, koji treba vratiti u roku od pet dana. Rukopisi radova prihvaćenih za štampu ne vraćaju se autoru.

Priprema rada

Delovi rada su: **naslovna strana, apstrakt sa ključnim rečima, tekst i literatura.**

1. Naslovna strana

a) Naslov treba da bude kratak, jasan i informativan i da odgovara sadržaju rada. Podnaslove treba izbegavati.

b) Ispisuju se puna imena i prezimena autora.

c) Navode se puni nazivi ustanove i organizacijske jedinice u kojima je rad obavljen i mesta u kojima se ustanove nalaze, sa jasnim obeležavanjem odakle je autor, koristeći standardne znake za fus-note.

2. Apstrakt i ključne reči

Na drugoj stranici nalazi se strukturisani apstrakt sa naslovom rada. Kratkim rečenicama na srpskom i engleskom jeziku iznosi se **uvod i cilj** rada, osnovne procedure - **metode** (izbor ispitanika ili laboratorijskih životinja; metode posmatranja i analize), glavni nalazi - **rezultati** (konkretni podaci i njihova statistička značajnost) i glavni **zaključak**. Naglasiti nove i značajne aspekte studije ili zapažanja. Strukturisani apstrakt (**250** reči) ima podnaslove: *uvod/cilj, metode, rezultati i zaključak*. Za apstrakte na engleskom dozvoljeno je i do **450** reči. Strukturisani apstrakt je obavezan za metaanalize (istog obima kao i za originalne članke) i kazuistiku (do 150 reči, sa podnaslovima *uvod, prikaz slučaja i zaključak*). Ispod apstrakta, pod podnaslovom „Ključne reči“ predložiti 3–10 ključnih reči ili kratkih izraza koji oslikavaju sadržinu članka.

3. Tekst članka

Tekst sadrži sledeća poglavlja: **uvod, metode, rezultate i diskusiju. Zaključak** može da bude posebno poglavlje ili se iznosi u poslednjem

pasusu diskusije. U **uvodu** ponovo napisati naslov rada, bez navođenja autora. Navesti hipotezu (ukoliko je ima) i ciljeve rada. Ukratko izneti razloge za studiju ili posmatranje. Navesti samo strogo relevantne podatke iz literature i ne iznositi opširna razmatranja o predmetu rada, kao ni podatke ili zaključke iz rada o kome se izveštava.

Metode. Jasno opisati izbor metoda posmatranja ili eksperimentalnih metoda (ispitanici ili eksperimentne životinje, uključujući kontrolne). Identifikovati metode, aparaturu (ime i adresa proizvođača u zagradi) i proceduru, dovoljno detaljno da se drugim autorima omogući reprodukcija rezultata. Navesti podatke iz literature za uhodane metode, uključujući i statističke. Tačno identifikovati sve primenjene lekove i hemikalije, uključujući generičko ime, doze i načine davanja. Za ispitivanja na ljudima i životinjama navesti saglasnost etičkog komiteta.

Rezultate prikazati logičkim redosledom u tekstu, tabelama i ilustracijama. U tekstu naglasiti ili sumirati samo značajna zapažanja.

U **diskusiji** naglasiti nove i značajne aspekte studije i izvedene zaključke. Posmatranja dovesti u vezu sa drugim relevantnim studijama, u načelu iz poslednje tri godine, a samo izuzetno i starijim. Povezati zaključke sa ciljevima rada, ali izbegavati nesumnjive tvrdnje i one zaključke koje podaci iz rada ne podržavaju u potpunosti.

Literatura

Literatura se u radu citira kao superskript, a popisuje rednim brojevima pod kojima se citat pojavljuje u tekstu. Navode se svi autori, ali ako broj prelazi šest, navodi se prvih šest i dodaje et al. Svi podaci o citiranoj literaturi moraju biti tačni. Literatura se u celini citira na engleskom jeziku, a iza naslova se navodi jezik članka u zagradi. Ne prihvata se citiranje apstrakata, sekundarnih publikacija, usmenih saopštenja, neobjavljenih radova, službenih i poverljivih dokumenata. Radovi koji su prihvaćeni za štampu, ali još nisu objavljeni, navode se uz dodatak „u štampi“. Rukopisi koji su predati, ali još nisu prihvaćeni za štampu, u tekstu se citiraju kao „neobjavljeni podaci“ (u zagradi). Podaci sa *Interneta* citiraju se uz navođenje datuma.

Primeri oblika referenci:

Durović BM. Endothelial trauma in the surgery of cataract. *Vojnosanit Pregl* 2004; 61(5): 491–7. (Serbian)

Balint B. From the haemotherapy to the haemomodulation. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2001. (Serbian)

Mladenović T, Kandolf L, Mijušković ŽP. Lasers in dermatology. In: *Karadaglić D*, editor. *Dermatology*. Beograd: Vojnoizdavački zavod & Verzal Press; 2000. p. 1437–49. (Serbian)

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

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 štampaju se sa proredom 1,5 na posebnom listu hartije. Obeležavaju se arapskim brojevima, redosledom pojavljivanja, u desnom uglu (**Tabela 1**), a svakoj se daje kratak naslov. Objašnjenja se daju u fus-noti, ne u zaglavlju. Za fus-notu koristiti sledeće simbole ovim redosledom: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, Svaka tabela mora da se pomene u tekstu. Ako se koriste tuđi podaci, obavezno ih navesti kao i svaki drugi podatak iz literature.

Ilustracije

Slikama se zovu svi oblici grafičkih priloga i predaju se u tri primerka i na disketi (CD). Fotografije treba da budu oštre, na glatkom i sjajnom papiru, do formata dopisnice. Slova, brojevi i simboli treba da su jasni i ujednačeni, a dovoljne veličine da prilikom umanjivanja budu čitljivi. Na svakoj slici treba na poleđini, tankom grafitnom olovkom, označiti broj slike, ime prvog autora i gornji kraj slike. Slike treba obeležiti brojevima, onim redom kojim se navode u tekstu (**Sl. 1; Sl. 2** itd.). Ukoliko je slika već negde objavljena, obavezno citirati izvor.

Legende za ilustracije pisati na posebnom listu hartije, koristeći arapske brojeve. Ukoliko se koriste simboli, strelice, brojevi ili slova za objašnjenje pojedinog dela ilustracije, svaki pojedinačno treba objasniti u legendi. Za 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 pregljed (VSP) publishes only previously neither published nor submitted papers in any other journals in the order determined by the Editorial Board. The following should be enclosed with the manuscript: a statement that the paper has not been submitted or accepted for publication elsewhere; a consent signed by all the authors that the paper could be submitted; the name, exact address, phone number, and e-mail address of the first author and co-authors. VSP reserves all copyrights.

Papers should be sent to: Military Medical Academy, Institute for Scientific Information, Crnotravska 17, 11040 Belgrade, Serbia & Montenegro, for "Editorial Board of VSP."

VSP publishes: **editorials, original articles, short communications, reviews/meta-analyses, case reports**, from the **medical history** (general or military), personal views, invited comments, letters to the editor, reports from scientific meetings, book reviews, extensive abstracts of interesting articles from foreign language journals, and other contributions. Papers are published in Serbian or English with abstracts in both languages, and the selected ones fully in English for original articles, short communications, meta-analyses and case reports.

General review papers type will be accepted by the Editorial Board only if the authors prove themselves as the experts in the fields they write on by citing not less than 5 self-citations.

Papers should be written on IBM-compatible PC, using 12 pt font, and double spacing, and printed on the laser, or other high-quality printer without any corrections, on white bond paper ISO A4 (212×297 mm) with at least 4 cm left margin. **Bold** and *italic* letters should be avoided. Observational and experimental articles, reviews and meta-analyses, should not exceed 16 pages (including tables and illustrations); case reports – 6; short communications – 5; letters to the Editor, reports on scientific meetings and book reviews – 2.

All measurements should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI). Standard, internationally accepted terms should be used. Papers should be submitted on a diskette (CD) in triplicate (original and two copies).

Authors are requested to submit the final version of manuscript approved for publishing with tables and illustrations on a 3.5" virus free diskette or a CD. **MS Word for Windows** (97, 2000, XP, 2003) is recommended for word processing; other programs are to be used only exceptionally. Illustrations should be made using standard **Windows** programs. Avoid the use of colors in graphs.

Papers are reviewed anonymously by at least two editors and/or invited reviewers. Remarks and suggestions are sent to the author for final composition. Galley proofs are sent to the first author for corrections that should be returned within 5 days. Manuscripts accepted for publication are not being returned.

Preparation of manuscript

Parts of the manuscript are: **Title page; Abstract with key words; Text; References.**

1. Title page

- The title should be concise but informative. Subheadings should be avoided;
- full name of each author;
- name and place of department(s) and institution(s) of affiliation, clearly marked by standard footnote signs.

2. Abstract and key words

The second page should carry a structured abstract with the title for original articles, metaanalyses and case reports. The abstract should state the purposes of the study or investigation, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals; observational and analytical methods), main findings (giving specific data and their statistical significance, if possible), and the principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations. **Structured** abstract should contain typical subtitles: *background/aim, methods, results and conclusion*. The abstract for metaanalyses and original papers should have up to 450 words, and up to 150 words for case reports (with subtitles *background, case report, conclusion*). Below the abstract authors should provide, and identify as such, 3–10 key words or short phrases that will assist indexers in cross-indexing the article and will be published with the abstract.

3. Text

The text of original articles is divided into sections with the headings: **Introduction, Methods, Results, and Discussion**. Long articles may need subheadings within some sections to clarify their content.

In the **Introduction** repeat the title of the article, excluding the names of authors. State the purpose of the article and summarize the rationale for the study or observation. Give only strictly pertinent references and do not include data or conclusions from the work being reported.

Methods. Describe your selection of the observational or experimental subjects (patients or experimental animals, including controls) clearly. Identify the methods, apparatus (manufacturer's name and address in parentheses), and procedures in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. Give references to established methods, including statistical methods. Identify precisely all drugs and chemicals used, with generic name(s), dose(s), and route(s) of administration. State the approval of the Ethics Committee for the tests in humans and animals.

Results should be presented in logical sequence in the text, tables and illustrations. Emphasize or summarize only important observations.

Discussion is to emphasize the new and important aspects of the study and the conclusions that result from them. Relate the observations to other relevant studies. Link the conclusions with the goals of the study, but avoid unqualified statements and conclusions not completely supported by your data.

References

References should be superscripted and numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. **The references must be verified by the author(s) against the original document.** List all authors, but if the number exceeds 6, give 6 followed by et al. Do not use abstracts, secondary publications, oral communications, unpublished papers, official and classified documents. References to papers accepted but not yet published should be designated as "in press". Information from manuscripts not yet accepted should be cited in the text as "unpublished observations". References are cited according to the **International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Ann Intern Med 1997; 126: 36–47. Updated October 2001.**

Examples of references:

Jurhar-Pavlova M, Petlichkovski A, Trajkov D, Efinanska-Mladenovska O, Arsov T, Strezova A, et al. Influence of the elevated ambient temperature on immunoglobulin G and immunoglobulin G subclasses in sera of Wistar rats. *Vojnosanit Pregl* 2003; 60(6): 657–612.

DiMaio VJ. Forensic Pathology. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2001.

Blinder MA. Anemia and Transfusion Therapy. In: Ahya NS, Flood K, Paranjothi S, editors. *The Washington Manual of Medical Therapeutics*, 30th edition. Boston: Lippincot, Williams and Wilkins; 2001. p. 413–428.

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

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6): [about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Tables

Type each table double-spaced on a separate sheet. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text in the upper right corner (**Table 1**) and supply a brief title for each. Place explanatory matter in footnotes, using the following symbols, in this sequence: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, Each table has to be mentioned in the text. If you use data from another source, acknowledge fully.

Illustrations

Figures are submitted in triplicate, and for the final version also on diskette/CD. Photos should be sharp, glossy black and white photographic prints, not larger than 203 × 254 mm. Letters, numbers, and symbols should be clear and even throughout and of sufficient size that when reduced for publication, each item will still be legible. Each figure should have a label on its back indicating the number of the figure, author's name, and top of the figure. If a figure has been published, acknowledge the original source.

Legends for illustrations are typed on a separate page, with arabic numerals corresponding to the illustrations. Identify and explain each one clearly in the legend symbols, arrows, numbers, or letters used to identify parts of the illustrations. Explain the internal scale and identify the method of staining in photomicrographs.

Abbreviations and symbols

Use only standard abbreviations. Avoid abbreviations in the title and abstracts. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text.



VOJNOSANITETSKI PREGLED
VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA
Crnotravska 17, 11040 Beograd, Srbija
Tel/Fax: +381 11 2669689
vmaini1@eunet.yu
vmaini2@eunet.yu

Časopis „Vojnosanitetski pregled“ izlazi godišnje u 12 brojeva. Godišnja pretplata 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 pretplata u 12 mesečnih rata putem trajnog naloga, tj. „odbijanjem od plate“. Popunjen obrazac poslati na adresu VSP-a.

PRIJAVA ZA PRETPLATU NA ČASOPIS „VOJNOSANITETSKI PREGLED“

Ime i prezime ili naziv ustanove	
Jedinstveni matični broj građana	
Poreski identifikacioni broj (PIB) za ustanove	
Mesto	
Ulica i broj	
Telefon / telefaks	
Pretplata na časopis „Vojnosanitetski pregled“ (zaokružiti):	
1. Lično. Dokaz o pretplati dostavljam uz ovu prijavu.	
2. Za pripadnike MO i Vojske Srbije: Dajem saglasnost da se prilikom isplate plata u Računovodstvenom centru MO iz mojih prinadležnosti obustavlja iznos mesečne rate (preplate).	
3. Virmanom po prijemu profakture.	
Datum _____	Potpis _____



VOJNOSANITETSKI PREGLED
VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA
Crnotravska 17, 11040 Beograd, Srbija
Tel/Fax: +381 11 2669689
vmaini1@eunet.yu
vmaini2@eunet.yu

Časopis „Vojnosanitetski pregled“ izlazi godišnje u 12 brojeva. Godišnja pretplata 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 pretplata u 12 mesečnih rata putem trajnog naloga, tj. „odbijanjem od plate“. Popunjen obrazac poslati na adresu VSP-a.

PRIJAVA ZA PRETPLATU NA ČASOPIS „VOJNOSANITETSKI PREGLED“

Ime i prezime ili naziv ustanove	
Jedinstveni matični broj građana	
Poreski identifikacioni broj (PIB) za ustanove	
Mesto	
Ulica i broj	
Telefon / telefaks	
Pretplata na časopis „Vojnosanitetski pregled“ (zaokružiti):	
1. Lično. Dokaz o pretplati dostavljam uz ovu prijavu.	
2. Za pripadnike MO i Vojske Srbije: Dajem saglasnost da se prilikom isplate plata u Računovodstvenom centru MO iz mojih prinadležnosti obustavlja iznos mesečne rate (preplate).	
3. Virmanom po prijemu profakture.	
Datum _____	Potpis _____

