

ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

Часопис лекара и фармацеутика Војске Србије

Military Medical and Pharmaceutical Journal of Serbia



Vojnosanitetski pregled

Vojnosanit Pregl 2008 August vol. 65 (No. 8): pp. 583-658.

Vol. 65 (No. 8): pp. 583-658.

2008 August;

Vojnosanitetski Pregled



ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

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

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

ИЗДАВАЧ

Управа за здравство Сектора за материјалне ресурсе МО Србије

ИЗДАВАЧКИ САВЕТ

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

УРЕЂИВАЧКИ САВЕТ

проф. др sc. med. **Бранко Глигић**, пук.
проф. др sc. med. **Миодраг Јевтић**, генерал-мајор
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 „Војносанинетском 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. Претплате: жиро рачун код Управе за јавна плаћања у Београду бр. 840-941621-02 – ВМА (за Војносанинетски 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 Bokonić**, 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

Elizabeta Ristanović, Đoko Maksić

U korak sa svetom: prijem Srbije u Balkanski komitet vojne medicine

Keeping pace with the world: a reception of Serbia into the Balkan Military Medicine

Committee 587

ORIGINALNI ČLANCI / ORIGINAL ARTICLES

Zdenka Stojanović, Angelina Nikodijević, Božidar Udovičić, Jasmina Milić, Predrag Nikolić

Veličina donje vilice kao rani pokazatelj razvoja skeletne klase III

Size of lower jaw as an early indicator of skeletal class III development 589

Mirjana Antunović, Dragana Aleksić

Izrada i ispitivanje rastvora za perfuziju i prezervaciju organa pri transplantaciji

Preparation and testing of solutions for organ perfusion and preservation in transplantation 596

Milija Mijajlović, Igor Petrović, Tanja Stojković, Marina Svetel,

Elka Stefanova, Vladimir S. Kostić

Transkranijumska parenhimska sonografija u dijagnozi Parkinsonove bolesti

Transcranial parenchymal sonography in the diagnosis of Parkinson's disease 601

Snežana Pavlović, Dejan Zdravković, Natalija Stefanović, Miljana Pavlović, Mirjana Bakić,

Vladimir Živković

Anatomohistološke karakteristike Mekelovog divertikuluma fetusa

Anatomohistological characteristics of Meckel's diverticulum in human fetuses 606

Branka Đurović, Vesna Spasić-Jokić, Branislav Đurović

Influence of occupational exposure to low-dose ionizing radiation on the plasma activity of superoxide dismutase and glutathione level

Uticaj profesionalne ekspozicije malim dozama jonizujućeg zračenja na aktivnost superoksid

dismutaze i nivo glutationa u plazmi 613

Slobodan Radulović, Aleksandar Vuksanović, Dragica Milenković-Petronić, Božo Vavić

Uticaj metode dezintegracije na učestalost primene dodatnih intervencija nakon tretmana kamena uretera

The influence of lithotripsy methods on the incidence of auxiliary procedures after ureteric stone

desintegration 619

Tamara Kljaković-Avramović, Miroslav Vukosavljević, Siniša Avramović

Rezultati hirurškog lečenja ezotropija kod dece i omladine

Outcomes of ophthalmologic surgical procedures of esotropia in children and adolescents 627

Dušica Živanović, Sandra Šipetić, Marina Stamenković-Radak, Jelena Milašin

Grejvs-Bazedovljeva bolest i potencijalni faktori rizika

Graves-Basedow disease and potential risk factors 633

AKTUELNE TEME / CURRENT TOPICS

Zorka Lopičić, Tomislav Gajić, Goran Mihajlović, Branka Stamatović-Gajić

Dinamička farmakoterapija kao aspekt odnosa psihoterapije i leka

Dynamic pharmacotherapy – a relationship between psychotherapy and drug..... 639

Milorad Rabrenović, Radomir Matunović, Violeta Rabrenović, Veljko Todorović,

Dušan Mićević, Uroš Zoranović

Hiperbarična medicina i urgentna stanja

Hyperbaric medicine in emergencies 645

KAZUISTIKA / CASE REPORTS

Marko Marković, Iva Berisavac, Vladimir Bojović, Bojan Kostić, Vuk Đulejić

Hirurško lečenje Arnold-Chiari malformacije tip I kod odrasle bolesnice

Surgical treatment of Arnold-Chiari malformation type I in an adult patient 648

PRIKAZ KNJIGE / BOOK REVIEW 653

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS 655



Ostaci Celzijeve biblioteke u antičkom gradu Efesu, blizu Kušadasija u Turskoj.

U Kušadasiju je od 1. do 5. juna ove godinas održan 13. Kongres Balkanskog komiteta vojne medicine na kojem je Srbija postala punopravni član te organizacije (vidi Uvodnik)

The Celsium Library ruins in the ancient city of Ephesus near Kusadasi, Turkey.

In Kusadasi, on June 1–5 this year, the 13th Congress of Balkan Military Medicine Committee was held when Serbia was received as a valid member of the Committee (see Editorial)



U korak sa svetom: prijem Srbije u Balkanski komitet vojne medicine

Keeping pace with the world: a reception of Serbia into the Balkan Military Medicine Committee

Elizabeta Ristanović*, Đoko Maksić†

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

†Dijagnostičko-poliklinički centar, Beograd

Trinaesti kongres Balkanskog komiteta vojne medicine održan je u Kušadasiju, na egejskoj obali Turske, od 1. do 5. juna ove godine. Kongresu je prisustvovalo 262 delegata iz zemalja članica Komiteta, kao i pet delegata iz zemalja posmatrača. Na svečanom otvaranju kongresa Srbija je primljena u punopravno članstvo ove asocijacije koja postoji već 12 godina, a do sada su je sačinjavale: Bugarska, Grčka, Rumunija i Turska (slika 1).

(VMA), naglasio je da je Srbija spremna da dâ svoj puni stručni doprinos i da jedinstvena iskustva, stečena u oblasti ratne hirurgije, zbrinjavanja politraumatizovanih bolesnika i povređenih i obolelih u uslovima masovnih katastrofa podeli sa drugima zarad opšteg dobra.

U radnom delu Kongresa prezentovana su 152 usmena izlaganja i 309 postera. Najbolji radovi biće štampani u Balkanskom časopisu vojne medicine.



Sl. 1 – General-major prof. dr Modrag Jevtić, načelnik Vojnomedicinske akademije potpisuje pristupnicu Srbije u Balkanski komitet vojne medicine

U prisustvu predstavnika ministarstava odbrane i načelnika sanitetskih službi zemalja članica Balkanskog komiteta vojne medicine, kao i posmatrača iz Albanije, BJR Makedonije i Crne Gore, šef srpske delegacije, general-major prof. dr Miodrag Jevtić, pozdravljajući prisutne u ime Ministarstva odbrane Republike Srbije i Vojnomedicinske akademije

Delegaciju srpske vojne medicine predstavljalo je 34 stručnjaka različitih profila iz VMA, Vojne bolnice Niš i Vojnomedicinskog centra (VMC) Novi Sad kao i predstavnici Uprave za zdravstvo Sektora za materijalne resurse Ministarstva odbrane. Naši stručnjaci prezentovali su 92 rada u usmenim i poster prezentacijama, kao i na okruglim stolovi-

ma posvećenim vazduhoplovnoj medicini i vojnomedicinskoj obuci i dijagnostici u urgentnim stanjima. Takođe, uspešno su rukovodili i brojnim sesijama i panel diskusijama i aktivno učestvovali u stručnim raspravama. Kompletan angažman srpske delegacije bio je izuzetno zapažen i visoko ocenjen.

Učesnici kongresa istakli su značaj interaktivne saradnje zemalja članica Komiteta i ukazali na značaj razmene stručnjaka i zajedničko učešće u projektima vojnomedicinske obuke, naučnoistraživačkog rada i formiranju mobilnih ekipa za zajedničko delovanje u slučajevima masovnih katastrofa. Srbija će ubuduće predsedavati radnom grupom za oblast urgentne vojne medicine, čiji će zadatak biti priprema i održavanje kurseva i treninga iz ove oblasti za lekare i tehničare iz zemalja članica Balkanskog komiteta.

Zahvaljujući na prijemu u Balkanski komitet vojne medicine general Jevtić je na završnoj ceremoniji istakao da je ovaj kongres bio još jedan dokaz da i mi na Balkanu umemo da saradujemo i razmenjujemo stručno znanje i iskustvo i da medicina definitivno nema granica, te da je u budućnosti potrebno ovu saradnju intenzivirati. General Jevtić posebno je zahvalio turskim domaćinima za visoke standarde u organizaciji skupa i u ime buduće saradnje načelniku sanitetske službe Turske armije generalu O.N. Ozbahaduru uručio plaketu VMA.

Sledeći kongres Balkanskog komiteta vojne medicine održaće se u Bugarskoj iduće godine.

Svojim učešćem na ovom skupu naši stručnjaci još jednom su pokazali da srpska vojna medicina u mnogim oblastima zauzima vodeću poziciju na Balkanu i šire, u ovom delu Evrope i nedvosmisleno dokazali da VMA i vojni sanitet jesu vredan resurs naše vojske i države na putu uključanja u međunarodne integracione tokove.

Prijem u aktivno članstvo Balkanskog komiteta vojne medicine samo je jedna od brojnih međunarodnih aktivnosti u uspostavljanju mostova regionalne i svetske medicinske saradnje sanitetske službe Vojske Srbije, a posebno VMA.

Izuzetno dobro prihvaćeni smo i u Svetskom komitetu vojne medicine i izabrani za člana petočlane evropske grupe, koja ima zadatak da sagleda sve aspekte saradnje i rada u okviru komiteta na prostoru Evrope.

Vojnomedicinska akademija od strane državnog i vojnog rukovodstva Republike Srbije prepoznata je kao strateški resurs države za uključanje u međunarodne integracione procese. Krajem prošle godine, izabrani smo za regionalni centar za vojnomedicinsku edukaciju. Naša ustanova ponovo se vraća na veliku medicinsku scenu i postaje jedna od referentnih medicinskih ustanova u regionu. Velika čast i priznanje za VMA, Vojsku Srbije i državu, ali i velika obaveza za sve koji svojim radom stvaraju, unapređuju i grade ugled ove institucije.



Veličina donje vilice kao rani pokazatelj razvoja skeletne klase III

Size of lower jaw as an early indicator of skeletal class III development

Zdenka Stojanović*, Angelina Nikodijević†, Božidar Udovičić‡,
Jasmina Milić§, Predrag Nikolić†

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

†Klinika za ortopediju vilica, Beograd; ‡Visoka zdravstvena škola strukovnih studija,

Zemun; Stomatološki fakultet, §Klinika za ortopediju vilica, Pančevo

Apstrakt

Uvod/Cilj. Malokluzija skeletne klase III kompleksna je nepravilnost, sa karakterističnim sagitalnim položajem donje vilice ispred gornje. Veći stepen prognatizma donje vilice u odnosu na gornju može biti posledica njene prekomerne dužine. Cilj ovog rada bio je utvrđivanje razlike u dužinama donje vilice i međusobnim odnosima pojedinih kefalometrijskih parametara kod dece sa skeletnom klasom III i dece sa normalnim sagitalnim odnosom vilica (skeletna klasa I), u doba mešovite denticije. **Metode.** Kod 60 ispitanika sa mešovitom denticijom, uzrasta 6–12 godina, nakon kliničke i rendgenske dijagnostike, analizirani su profilni telerendgenski snimci glave. Ispitanici su bili podeljeni u dve grupe: prva grupa – ispitanici sa skeletnom klasom III, druga grupa – sa skeletnom klasom I. Merene su dužine donje vilice, gornje vilice i kranijalne baze. Utvrđivane su proporcije između izmerenih dužina unutar svake grupe i procenjivana značajnost razlika izmerenih dužina i njihovih proporcija između grupa. **Rezultati.** Dužine tela, ramusa i totalna dužina donje vilice, nisu bile značajno različite između grupa. Proporcije dužine tela i dužine ramusa donje vilice i proporcije dužina prednje baze lobanje i tela donje vilice, nisu bile značajno različite. Značajna razlika utvrđena je za proporcionalne odnose totalne dužine donje vilice sa totalnim dužinama kranijalne baze i gornje vilice i proporcionalni odnos dužina tela donje i gornje vilice. **Zaključak.** Kao rani pokazatelji razvoja skeletne klase III, među ispitivanim parametrima, izdvojeni su: veća proporcija totalne dužine donje vilice sa totalnim dužinama kranijalne baze i gornje vilice i veća proporcija dužina tela donje vilice i dužine tela gornje vilice.

Ključne reči:

malokluzija, anglova klasa III; deca; kefalometrija; vilice; manidibula; istraživanje.

Abstract

Background/Aim. Malocclusion of skeletal class III is a complex abnormality, with a characteristic sagittal position of the lower jaw in front of the upper one. A higher level of prognatism of the lower jaw in relation to the upper one can be the consequence of its excessive length. The aim of this study was to find the differences in the length of the lower jaw in the children with skeletal class III and the children with normal sagittal interjaw relation (skeletal class I) in the period of mixed dentition. **Methods.** After clinical and x-ray diagnostics, profile tele-x-rays of the head were analyzed in 60 examinees with mixed dentition, aged from 6 to 12 years. The examinees were divided into two groups: group 1 – the children with skeletal class III and group 2 – the children with skeletal class I. The length of the lower jaw, upper jaw and cranial base were measured. The proportional relations between the lengths measured within each group were established and the level of difference in the lengths measured and their proportions between the groups were estimated. **Results.** No significant difference between the groups was found in the body length, ramus and the total length of the lower jaw. Proportional relation between the body length and the length of the lower jaw ramus and proportional relation between the forward cranial base and the lower jaw body were not significantly different. A significant difference was found in proportional relations of the total length of the lower jaw with the total lengths of cranial base and the upper jaw and proportional relation of the length of the lower and upper jaw body. **Conclusion.** Of all the analyzed parameters, the following were selected as the early indicators of the development of skeletal class III on the lower jaw: greater total length of the lower jaw, proportional to the total lengths of cranial base and the upper jaw, as well as greater length of the lower jaw body, proportional to the length of the upper jaw body.

Key words:

malocclusion, angle class III; child; cephalometry; jaw; mandible; research.

Uvod

Malokluzija skeletne klase III kompleksna je nepravilnost sa karakterističnim položajem donje vilice ispred gornje, u sagitalnoj ravni. Ovakav skeletni sagitalni međuvilični odnos uspostavlja se usled većeg stepena prognatizma donje vilice u odnosu na gornju vilicu i/ili kranijalnu bazu nego u položaju skeletne klase I, koji predstavlja pravilan skeletni međuvilični odnos u sagitalnoj ravni.

Veći stepen mandibularnog prognatizma može biti posledica promena na donjoj vilici, te može biti uslovljen njenom većom dužinom, njenim mezijalnijim položajem, ili kombinacijom izmenjene i veličine i položaja donje vilice. Veća dužina donje vilice često je praćena i promenom njenog oblika: proces morfogeneze usko je povezan sa procesom rasta (povećanje veličine u sve tri dimenzije), pa predominantni rast duž iste osovine može dovesti do promene njenog oblika¹⁻⁵.

U sklopu malokluzije skeletne klase III, osim promena na donjoj vilici (veličine, oblika, položaja), mogu biti izmenjene i morfometrijske karakteristike gornje vilice i kranijalne baze⁶⁻¹⁰. Skeletni međuvilični odnos, osim u sagitalnoj ravni, može biti izmenjen i u transversalnoj i vertikalnoj ravni, a manja ili veća nepravilnost dentalne okluzije (odnos zuba gornje i donje vilice u sagitalnoj, transversalnoj i vertikalnoj ravni), redovno je prisutna^{11, 12}. Te skeletne i dentalne nepravilnosti neminovno narušavaju i sklad mekotkivnog profila bolesnika, formirajući kraniofacijalno-dentalnu nepravilnost koju, zbog njene kompleksnosti, mnogi autori definišu i kao sindrom¹³⁻¹⁶.

Evidentno narušena harmoničnost lica, sa naglašenom donjom vilicom koja dominira kod osoba sa malokluzijom skeletne klase III facijalnim profilom, svakako upućuje na potrebu njenog što ranijeg dijagnostikovanja i lečenja. Međutim, upravo tu nastaju problemi: pomenuti, tipični klinički nalaz te malokluzije, karakterističan je za odrasle, dok se u ranom dečijem uzrastu retko može uočiti, budući da je donja vilica tada i inače retroponirana i nerazvijena¹⁷. Tek u vreme prepubertetskog skoka rasta, kada donja vilica najintenzivnije raste, dolazi do kliničkog ispoljavanja predisponirane skeletne klase III. U tom uzrastu facijalne proporcije deteta već su skoro potpuno uspostavljene, zbog čega je kasno za sprovođenje ortodontskog lečenja usmerenog na modifikaciju rasta¹⁸.

Ortodontski aparati za korekciju funkcija i modifikaciju tipa rasta mogu biti vrlo efikasni u lečenju nepravilnih skeletnih međuviličnih odnosa, pa čak i u korekciji nepravilnog nagiba prednje kranijalne baze¹⁹⁻²¹. Da bi se ostvario njihov maksimalni učinak, primenu treba započeti što ranije, budući da je već u uzrastu od pet godina kod deteta uspostavljeno čak 70% facijalnih proporcija koje će imati kao odrasla osoba^{18, 22, 23}.

U cilju utvrđivanja što ranijih pokazatelja razvoja skeletne klase III koji bi omogućili njeno rano dijagnostikovanje, a time i blagovremenu primenu svih raspoloživih terapijskih metoda za njeno lečenje, ispitivana je dužina donje vilice kod dece sa skeletnom klasom III u doba mešovite denticije.

Metode

Prospektivnom kliničkom studijom, sprovedenom u Klinici za stomatologiju Vojnomedicinske akademije, obuhvaćeni su ispitanici sa mešovitom denticijom u dobi od šest do 12 godina. U istraživanje bilo je uključeno 60 ispitanika, 30 ženskog i 30 muškog pola, kod kojih ranije nije preduzimana ortodontska terapija. Trideset ispitanika imalo je skeletnu klasu I i isto toliko ispitanika (30) imalo je skeletnu klasu III.

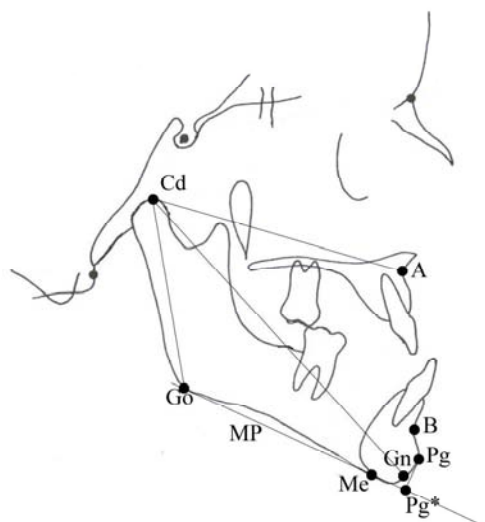
Ispitanici su bili podeljeni u dve grupe na osnovu vrednosti ugla sagitalnog međuviličnog odnosa (ANB) (slika 1): prvu grupi činili su ispitanici sa skeletnom klasom III (ugao ANB < 2°); drugu grupi činili su ispitanici sa skeletnom klasom I (ugao ANB = 2°, ugao maksilarnog prognatizma SNA = 80–82°, ugao mandibularnog prognatizma SNB = 78–80°) (slika 1).



Sl. 1 – Parametri korišćeni za selekcionisanje grupa ANB – ugao sagitalnog međuviličnog odnosa; SNA – ugao sagitalnog položaja gornje vilice prema prednjoj kranijalnoj bazi; SNB – ugao sagitalnog položaja donje vilice prema prednjoj kranijalnoj bazi

Svi ispitanici bili su najpre podvrgnuti kliničkom intra-oralnom pregledu, radi utvrđivanja dentalnog statusa. Zatim, uzeti su im otisci vilica i zagrižaj u vosku u položaju centralne okluzije, kako bi se izradili studijski modeli, čijom analizom su određeni dentalni međuvilični odnosi. Rendgen-dijagnostički postupak podrazumevao je izradu ortopantomografskog i profilnog rendgenkefalometrijskog snimka. Rendgenkefalometrijsko snimanje svih ispitanika vršeno je pod identičnim uslovima, prema standardnoj proceduri²⁴.

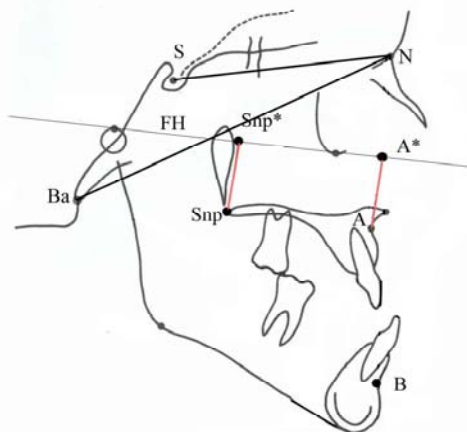
Profilni snimci ispitanika analizirani su standardnim postupkom koji je podrazumevao prenošenje kefalometrijskih tačaka na paus papir, na osnovu kojih su konstruisane kefalometrijske prave i uglovi, da bi se utvrdila vrednost sledećih parametara: totalna (ukupna) dužina donje vilice (CdGn) – rastojanje od najviše tačke glavice mandibule (Cd), do najniže tačke brade u medijalnoj ravni (Gn) (slika 2); dužina tela donje vilice (Pg*Go) – rastojanje od normalne projekcije najprominentnije tačke profila brade (Pg) na osnovnu ravan donje vilice (Pg*), do tačke preseka tangenti tela i ramusa mandibule (Go) (slika 2); dužina ramusa donje vilice



Sl. 2 – Ispitivani parametri na viličnim kostima

Cd – najviša tačka glavice mandibule; Gn – najniža tačka brade u medijalnoj ravni; Pg – najprominentnija tačka profila brade; Pg* – projekcija Pg na osnovnu ravan donje vilice; Go – presek tangenti tela i ramusa mandibule; A – granična tačka između tela gornje vilice i gornjeg alveolnog nastavka; CdGo – totalna dužina donje vilice; Pg*Go – dužina tela donje vilice; CdGo – dužina ramusa donje vilice; CdA – totalna dužina gornje vilice.

(CdGo) – rastojanje od Cd, do Go (slika 2); totalna dužina gornje vilice (CdA) – rastojanje od Cd, do tačke granice između tela gornje vilice i gornjeg alveolnog nastavka (A) (slika 2); dužina tela gornje vilice (A*SnP*) – rastojanje od normalne projekcije tačke A na frankfurtsku horizontalu (FH) (A*), do normalne projekcije vrha zadnje nosne bodlje (SnP) na FH (SnP*) (slika 3); dužina prednje kranijalne baze (SN) – rastojanje od centra turskog sedla (S), do tačke spoja internazalne sa nazofrontalnom suturom (N) (slika 3); totalna dužina kranijalne baze NBA – rastojanje od tačke N, do najniže i najanteriornije tačke foramen magnuma (Ba) (slika 3); CdGo/Pg*Go – proporcija CdGo i Pg*Go; CdGn/NBA – proporcija CdGn i NBA; g*Go/SN – proporcija Pg*Go i SN; CdA/CdGn – proporcija CdA i CdGn; A*SnP*/Pg*Go – proporcija A*SnP i Pg*Go.



Sl. 3 – Ispitivani parametri na gornjoj vilici i kranijalnoj bazi

SnP – vrh zadnje nosne bodlje; A – granična tačka između tela gornje vilice i gornjeg alveolnog nastavka; S – centar turskog sedla; N – tačka spoja, internazalne sa nazofrontalnom suturom; Ba – najniža tačka foramen magnuma; A*SnP* – dužina tela gornje vilice; SN – dužina prednje kranijalne baze; NBA – totalna dužina kranijalne baze; FH – frankfurtska horizontala.

Statistička obrada i analiza podataka izvršena je određivanjem aritmetičke sredine (\bar{x}) i standardne devijacije (SD). Značajnost razlika u vrednosti parametara između grupa određivana je Studentovim *t* testom. Za utvrđivanje značajnosti međugrupnih razlika u proporcionalnim odnosima korišćen je post-hoc test.

Rezultati

Rezultati ispitivanja prikazivani su kao prosečne vrednosti linearnih parametara. Rezultati su predstavljeni tabelarno i grafički.

Rezultati ispitivanja CdGn pokazuju da ne postoji statistički značajna razlika u CdGn kod dece sa skeletnom klasom III i dece sa skeletnom klasom I, iako je ta dužina, u proseku, bila nešto veća u grupi sa skeletnom klasom III (tabela 1).

Tabela 1

Vrednosti ispitivanih kefalometrijskih parametara kod dece

Parametar (mm)	Grupa	Min	Max	$\bar{x} \pm SD$	Studentov <i>t</i> test	<i>p</i>
Totalna dužina donje vilice	1	105,00	127,00	116,77±5,64	- 0,43	0,67
	2	106,00	127,00	116,13±5,80		
Dužina tela donje vilice	1	70,00	83,00	75,30±3,40	0,27	0,79
	2	66,00	83,00	75,57±4,27		
Dužina ramusa donje vilice	1	49,00	69,00	58,57±4,95	- 0,18	0,86
	2	50,00	64,00	58,37±3,53		
Totalna dužina kranijalne baze	1	100,00	118,00	106,93±4,44	1,69	0,10
	2	99,00	120,00	109,07±5,24		
Dužina prednje kranijalne baze	1	64,00	80,00	72,43±3,81	0,95	0,35
	2	64,00	82,00	73,43±4,33		
Totalna dužina gornje vilice	1	76,00	90,00	83,00±4,09	3,60	0,00**
	2	75,00	98,00	87,43±5,37		
Dužina tela gornje vilice	1	39,00	50,00	44,13±2,92	4,58	0,00**
	2	41,00	51,00	47,33±2,47		

** statistički visoko značajna razlika
grupa 1 – skeletna klasa I
grupa 2 – skeletna klasa III

Rezultati ispitivanja Pg*Go, kao i CdGo, NBa i SN, takođe ukazuju da ne postoji statistički značajna razlika u njihovim dužinama kod dece sa skeletnom klasom III i dece sa skeletnom klasom I (tabela 1).

Za razliku od pomenutih parametara na donjoj vilici, ispitivani parametri na gornjoj vilici, CdA i A*Snp*, ukazuju

Neki međusobni odnosi, proporcije ispitivanih kefalometrijskih parametara, takođe, pokazuju statistički značajne razlike (tabela 2). Proporcija CdGn/NBa, imala je statistički značajnu razliku između grupa ($p < 0,05$), što je i grafički upadljivo (slike 4 i 5). Proporcije CdA/CdGn, kao i A*Snp*/Pg*Go, bile su još izrazitije kod ispitivanih grupa

Tabela 2

Vrednosti proporcionalnih odnosa između ispitivanih parametara

Proporcionalni odnos između:	Grupa	Min	Max	$\bar{x} \pm SD$	Post Hoc test	<i>p</i>
Dužine ramusa i tela donje vilice	1	0,67	0,92	0,78±6,46	- 0,29	0,77
	2	0,69	0,89	0,77±4,85		NS
Totalnih dužina donje vilice i kranijalne baze	1	0,99	1,16	1,09±4,52	- 2,41	0,02
	2	0,97	1,15	1,07±4,05		*
Dužine tela donje vilice i prednje kranijalne baze	1	0,91	1,19	1,04±5,71	- 0,65	0,52
	2	0,92	1,18	1,03±6,13		
Totalnih dužina gornje i donje vilice	1	0,66	0,77	0,71±2,71	5,95	0,00
	2	0,69	0,80	0,75±2,66		**
Dužine tela gornje i donje vilice	1	0,53	0,69	0,59±3,74	4,43	0,00
	2	0,55	0,68	0,63±3,43		**

* statistički značajna razlika

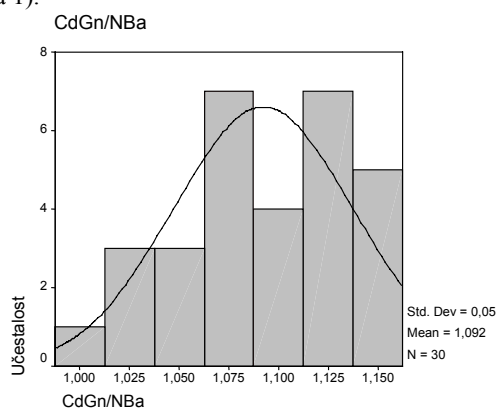
** statistički visoko značajna razlika

grupa 1 – skeletna klasa I

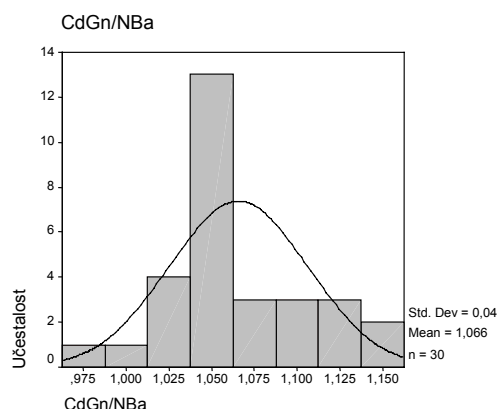
grupa 2 – skeletna klasa III

da postoji statistički značajna razlika u njihovim dužinama kod dece sa skeletnom klasom III i dece sa skeletnom klasom I (tabela 1).

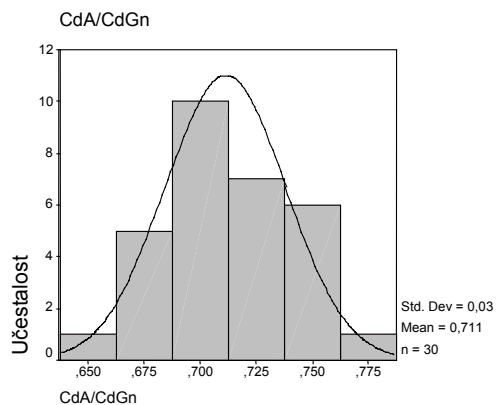
bolesnika i pokazale su visoko značajnu razliku (tabela 2), što je lako uočljivo i na slikama 6–9.



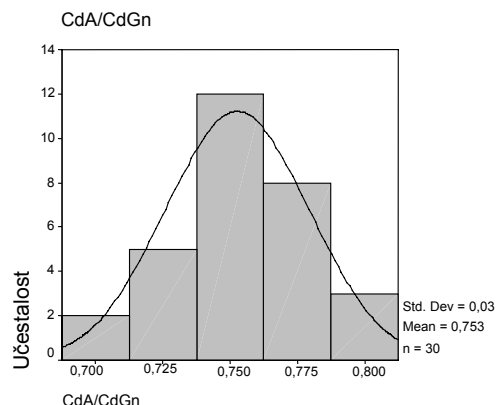
Sl. 4 – Vrednosti proporcionalnog odnosa totalne dužine donje vilice (CdGn) i totalne dužine kranijalne baze (NBa) u grupi ispitanika sa skeletnom klasom I



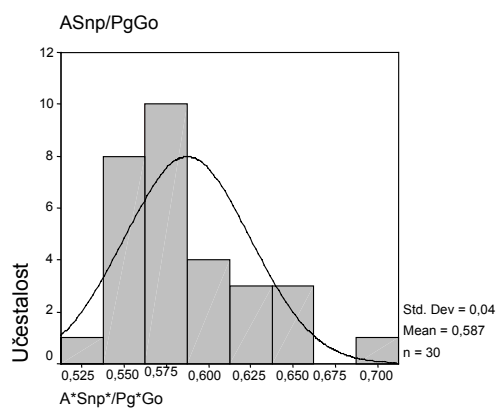
Sl. 5 – Vrednosti proporcionalnog odnosa totalne dužine donje vilice (CdGn) i totalne dužine kranijalne baze (NBa) u grupi ispitanika sa skeletnom klasom III



Sl. 6 – Vrednost proporcionalnog odnosa totalne dužine gornje vilice (CdA) i totalne dužine donje vilice (CdGn) u grupi ispitanika sa skeletnom klasom I



Sl. 7 – Vrednosti proporcionalnog odnosa totalne dužine gornje vilice (CdA) i totalne dužine donje vilice (CdGn) u grupi ispitanika sa skeletnom klasom III



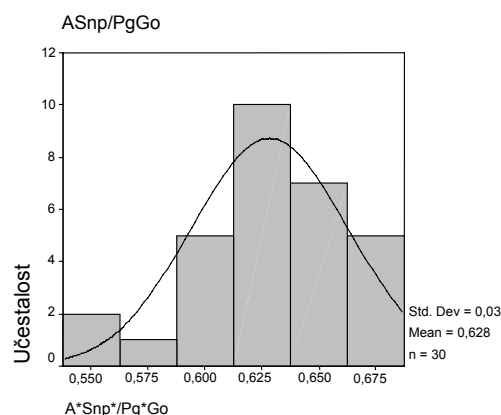
Sl. 8 – Vrednosti proporcionalnog odnosa dužine tela gornje vilice (A*SnP*) i dužine tela donje vilice (Pg*Go) u grupi ispitanika sa skeletnom klasom I

Diskusija

Problemi vezani za malokluziju skeletne klase III posledica su specifičnog razvojnog procesa. Stoga, poznavanje specifičnosti rasta i razvoja donje vilice, čiji je dominantni izgled najprepoznatljiviji klinički znak u facijalnoj morfologiji odraslih sa skeletnom klasom III, predstavlja prvi korak u sagledavanju te malokluzije.

Za rast mandibule odgovorne su periostalne aktivnost (apozicija i resorpcija na površini kosti) i enhondralna aktivnost (enhondralna proliferacija na kondilu). Tako, telo mandibule raste u dužinu udaljavanjem ramusa od brade, što je posledica periostalne apozicije kosti na posteriornim površinama ramusa i resorpcije kosti na prednjim površinama ramusa. Ramus raste u visinu enhondralnom zamenom na kondilu, uz prateću remodelaciju površine. Posmatrano u odnosu na kranijalnu bazu, u toku rasta mandibula se transplatorno pomera nadole i unapred, dok istovremeno povećava svoju veličinu rastući unazad i gore, održavajući na taj način konstantan kontakt sa kranijumom^{17,23}. U toku prenatalnog i ranog postnatalnog razvoja, rast mandibule (viscerokranijum), manje je intenzivan od rasta kranijalne baze (neurokranijum). Kostni maksimalnog masiva, iako deo viscerokranijuma, imaju dinamiku rasta sličniju rastu kostiju kranijalne baze zbog svoje direktne, suturalne povezanosti sa njima. Tako, u uzrastu od šest godina, kranijalna baza je u najvećoj meri završila svoj rast, dok rast mandibule tek od tada dobija pun intenzitet.

Po mnogim studijama rasta intenzivan rast mandibule počinje od 5. do 6. godine i traje narednih desetak godina, prateći, kao i rast čitavog viscerokranijuma, krivu opšteg telesnog razvoja. Rezultati studije koju su sprovedli Reyes i sar.²⁵, pokazuju da u periodu od 6. do 16. godine, kod dece sa skeletnom klasom I, mandibula uveća svoju dužinu oko 19%, što iznosi u proseku 22 mm. U istom vremenskom intervalu, kranijalna baza uveća svoju dužinu oko 12%, što je u proseku 12 mm, a maksila 15,7%, što predstavlja prosečno uvećanje za 14,8 mm²⁶. Ovaj, normalni disbalans u prirastu dužina kranijalne baze, maksile i mandibule kod dece sa skeletnom klasom I, još više je naglašen kod dece sa skeletnom klasom III, usled još intenzivnijeg prirasta mandibularnih dužina i/ili deficitarnog prirasta dužina kranijalne baze i maksile, o čemu govore rezultati mnogih longitudinalnih studija rasta^{22,25,27}.



Sl. 9 – Vrednosti proporcionalnog odnosa dužine tela gornje vilice (A*SnP*) i dužine tela donje vilice (Pg*Go) u grupi ispitanika sa skeletnom klasom III

U rendgen-kefalometrijskim merenjima, linearne dužine pojedinih anatomskih struktura (kranijalne baze, donje vilice, gornje vilice) ne predstavljaju njihovu aktuelnu anatomsku dužinu već linearno rastojanje između relevantnih kefalometrijskih tačaka. Pri tome, od manjeg je značaja vrednost njihove apsolutne dužine jer je ona strogo individualno određena uzrastom, polom i telesnom konstitucijom svake osobe. Daleko validniju predstavu o stvarnoj veličini svake od pomenutih anatomskih struktura dobijamo izražavanjem veličine jedne anatomske strukture, u odnosu na veličinu drugih anatomskih struktura kod iste osobe.

Rezultati ispitivanja CdGn kod malokluzije skeletne klase III, u brojnim studijama, pokazuju da je ona veća nego kod skeletne klase I. Rezultati studije Reyesa i sar.²⁵ na deci sa skeletnom klasom III i I, podeljenih po dobnim grupama od 6 do 16 godina, pokazuju da je u svim dobnim grupama, CdGn statistički visoko značajno veća u grupi sa skeletnom klasom III. To je u saglasnosti sa nalazima Mouakeha²⁸, koji u svojoj studiji na deci, uzrasta od 5 do 12 godina, takođe beleži statistički visoko značajnu razliku između CdGn dece sa skeletnom klasom III i dece sa skeletnom klasom I, konstatujući da je ona duža kod grupe sa skeletnom klasom III. Međutim, u studiji Changa i sar.²⁹ kod dece sa skeletnom klasom III u doba mlečne denticije, analiza CdGn pokazuje da je ona nešto duža kod dece sa skeletnom klasom III, nego kod dece sa skeletnom klasom I, ali da ta razlika u dužini nije statistički značajna. Nalazi Changa i sar.³⁰ u saglasnosti su sa rezultatima našeg istraživanja, koje pokazuje da ne postoji statistički značajna razlika u CdGn kod dece sa skeletnom klasom III i dece sa skeletnom klasom I, iako je ta dužina, u proseku, bila nešto veća u grupi sa skeletnom klasom III ($p > 0,05$). Međutim, rezultati ispitivanja međusobnog odnosa CdGn i NBa, u grupi dece sa skeletnom klasom III, pokazuju veće vrednosti nego u grupi dece sa skeletnom klasom I, gde je taj odnos bio usklađeniji. Na to ukazuje statistički visoko značajno različita proporcija CdGn/NBa između grupa ($p < 0,01$), što ukazuje da u grupi sa skeletnom klasom III postoji veća CdGn proporcionalno NBa. Ispitivanje međusobnog odnosa CdGn sa CdA, CdA/CdGn, ukazuje da je u grupi sa skeletnom klasom III CdGn proporcionalno CdA bila visoko statistički značajno veća nego kod dece sa skeletnom klasom I ($p < 0,01$).

U našem istraživanju Pg*Go nije se statistički značajno razlikovala kod ispitanika sa skeletnom klasom III, u poređenju sa ispitanicima sa skeletnom klasom I. To je u skladu sa rezultatima studije na deci u doba mlečne denticije sa skeletnom klasom III, koju su sprovedli Miyajima i sar.³⁰

Smatra se da normalan odnos Pg*Go prema SN iznosi $Pg*Go/SN = 1,05$, tj. da Pg*Go predstavlja 21/20 SN. U našem istraživanju, ovaj odnos je u prvoj grupi iznosio od 0,91 do 1,19, prosečno 1,04, a u drugoj grupi, od 0,92 do 1,18, prosečno 1,03. Rezultati *post hoc* testa pokazali su da između ove dve grupe ne postoji statistički značajna razlika u proporciji Pg*Go i SN ($p > 0,05$). To ukazuje da se u doba mešovite denticije ne može konstatovati razlika u Pg*Gn između dece sa skeletnom klasom III i dece sa skeletnom klasom I, bilo da se ona meri kao apsolutna vrednost ili proporcionalno SN.

Prihvaćeno je i da dužina tela gornje vilice treba da iznosi 2/3 dužine tela donje vilice, tj. $A*Snp*/Pg*Go = 0,67$. Merenja na našim ispitanicima pokazala su da je u prvoj grupi Pg*Go bila veća od $A*Snp*$, o čemu govori manji prosečni nalaz ove proporcije, koji iznosi 0,59. U drugoj grupi, isti međusobni odnos iznosio je prosečno 0,63, što govori o dobroj proporciji dužina tela vilica. Rezultati *post hoc* testa pokazuju da postoji statistički visoko značajna razlika u proporciji $A*Snp*/Pg*Go$ između grupa ($p < 0,01$), što ukazuje da je kod grupe sa skeletnom klasom III telo donje vilice značajno duže od tela gornje vilice. U našem istraživanju, ovakav nalaz posledica je značajno manje $A*Snp*$ kod ispitanika sa skeletnom klasom III.

U našem istraživanju, prosečna CdGo bila je veća u grupi sa skeletnom klasom III, nego u grupi sa skeletnom klasom I, ali ta razlika nije bila statistički značajna ($p > 0,05$). Ovi nalazi su u saglasnosti sa nalazima Miyajima i sar.³⁰, koji izveštava da je kod dece sa skeletnom klasom III, u doba mlečne denticije, takođe, konstatovana nešto veća CdGo, nego kod dece sa skeletnom klasom I, ali da ta razlika nije statistički značajna.

Normalno je da su CdGo i Pg*Go u proporciji koja iznosi $CdGo/Pg*Go = 0,71$, odnosno, CdGo predstavlja 2/3 Pg*Go. Ispitujući taj međusobni odnos kod naših ispitanika, konstatovali smo da on u prvoj grupi iznosi prosečno

0,78, što upućuje na nešto veći CdGo, proporcionalno Pg*Go u ovoj grupi. Kod druge grupe, rezultati su bili slični, a rezultati *post hoc* testa pokazali su da ne postoji statistički signifikantna razlika, iako se može konstatovati da je kod dece sa skeletnom klasom III CdGo nešto veća u odnosu na Pg*Go, nego kod dece sa skeletnom klasom I ($p > 0,05$).

Svi navedeni nalazi, dobijeni rendgen-kefalometrijskim ispitivanjem veličine donje vilice kod ispitanika sa skeletnom klasom III u doba mešovite denticije i njihovim poređenjem sa nalazima dobijenim kod ispitanika istog uzrasta sa skeletnom klasom I, potvrđuju da je za procenu dužina linearnih parametara mnogo validnija procena njihovih međusobnih odnosa nego procena njihovih apsolutnih vrednosti, što bi trebalo da bude smernica u potrazi za ranim pokazateljima razvoja skeletne klase III. Vrednosti proporcija CdGn sa CdA i NBA visoko značajno su veće kod ispitanika sa skeletnom klasom III, nego onih sa skeletnom klasom I, dok za njenu apsolutnu vrednost nije utvrđena značajna razlika između grupa.

Zaključak

Rendgen-kefalometrijska procena dužina donje vilice kod ispitanika sa skeletnom klasom III i I, u doba mešovite denticije, pokazala je da: totalna dužina donje vilice, dužina tela donje vilice i dužina ramusa donje vilice, nisu značajno izmenjene kod bolesnika sa skeletnom klasom III u odnosu na ispitanike sa skeletnom klasom I; postoji značajno veća totalna dužina donje vilice, u odnosu na totalnu dužinu kranijalne baze kod ispitanika sa III skeletnom klasom; odnos totalne dužine donje vilice sa totalnom dužinom gornje vilice, pokazuje visoko značajno veće vrednosti kod ispitanika sa skeletnom klasom III; postoji značajno veća proporcija dužine tela donje vilice sa dužinom tela gornje vilice kod ispitanika sa skeletnom klasom III. Kao rani pokazatelji razvoja III skeletne klase na donjoj vilici, najznačajniji su bili: veća totalna dužina donje vilice, proporcionalno totalnim dužinama kranijalne baze i gornje vilice i veća dužina tela donje vilice, proporcionalno dužini tela gornje vilice.

L I T E R A T U R A

1. Singh GD. Morphologic determinants in the etiology of class III malocclusions: a review. Clin Anat 1999; 12(5): 382–405.
2. Kerr WJ, Miller S, Ayme B, Wilhelm N. Mandibular form and position in 10-year-old boys. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1994; 106(2): 115–20.
3. Singh GD, McNamara JA Jr, Lozanoff S. Mandibular morphology in subjects with Class III malocclusions: Finite-element morphometry. Angle Orthod 1998; 68(5): 409–18.
4. Singh GD, McNamara JA Jr, Lozanoff S. Procrustes, Euclidean and cephalometric analyses of the morphology of the mandible in human Class III malocclusions. Arch Oral Biol 1998; 43(7): 535–43.
5. Singh GD, McNamara JA Jr, Lozanoff S. Spline analysis of the mandible in human subjects with class III malocclusion. Arch Oral Biol 1997; 42(5): 345–53.
6. Singh GD, McNamara JA Jr, Lozanoff S. Finite element analysis of the cranial base in subjects with Class III malocclusion. Br J Orthod 1997; 24(2): 103–12.
7. Singh GD, McNamara JA Jr, Lozanoff S. Thin-plate spline analysis of the cranial base in subjects with Class III malocclusion. Eur J Orthod 1997; 19(4): 341–53.
8. Singh GD, McNamara JA Jr, Lozanoff S. Localisation of deformations of the midfacial complex in subjects with class III malocclusions employing thin-plate spline analysis. J Anat 1997; 191(Pt 4): 595–602.
9. Singh GD, McNamara JA Jr, Lozanoff S. Finite element morphometry of the midfacial complex in subjects with Angle's Class III malocclusions. J Craniofac Genet Dev Biol 1997; 17(3): 112–20.
10. Singh GD, McNamara JA Jr, Lozanoff S. Morphometry of the midfacial complex in subjects with class III malocclusions:

- Procrustes, Euclidean, and cephalometric analyses. *Clin Anat* 1998; 11(3): 162–70.
11. Hashim HA, Sarhan OA. Dento-skeletal components of class III malocclusions for children with normal and protruded mandibles. *J Clin Pediatr Dent* 1993; 18(1): 12–6.
 12. Ostyn JM, Maltha JC, van 't Hof MA, van der Linden FP. The role of interdigitation in sagittal growth of the maxillomandibular complex in *Macaca fascicularis*. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996; 109(1): 71–8.
 13. Böhm B, Hirschfelder U. Evaluation of the profile line in prognathic patients in the Saxony-Anhalt region of Germany. *J Orofac Orthop* 1998; 59(3): 163–70. (English, German)
 14. Kitai N, Fujii Y, Murakami S, Furukawa S, Kreiborg S, Takada K. Human masticatory muscle volume and zygomatico-mandibular form in adults with mandibular prognathism. *J Dent Res* 2002; 81(11): 752–6.
 15. Arijji Y, Kawamata A, Yoshida K, Sakuma S, Nawa H, Fujishita M, et al. Three-dimensional morphology of the masseter muscle in patients with mandibular prognathism. *Dentomaxillofac Radiol* 2000; 29(2): 113–8.
 16. Joseph AA, Elbaum J, Cisneros GJ, Eisig SB. A cephalometric comparative study of the soft tissue airway dimensions in persons with hyperdivergent and normodivergent facial patterns. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; 56(2): 135–9.
 17. Proffit W, editor. Contemporary orthodontics. 2nd ed. St. Louis: CV Mosby Co; 1993.
 18. Jefferson Y. Orthodontic diagnosis in young children: beyond dental malocclusions. *Gen Dent* 2003; 51(2): 104–11.
 19. Tollaro I, Baccetti T, Franchi L. Craniofacial changes induced by early functional treatment of Class III malocclusion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996; 109(3): 310–8.
 20. Baccetti T, Rey D, Angel D, Oberti G, McNamara JA Jr. Mandibular cervical headgear vs rapid maxillary expander and facemask for orthopedic treatment of Class III malocclusion. *Angle Orthod* 2007; 77(4): 619–24.
 21. Kanno Z, Kim Y, Soma K. Early correction of a developing skeletal Class III malocclusion. *Angle Orthod* 2007; 77(3): 549–56.
 22. Thordarson A, Johannsdottir B, Magnusson TE. Craniofacial changes in Icelandic children between 6 and 16 years of age – a longitudinal study. *Eur J Orthod* 2006; 28(2): 152–65.
 23. Zentner A, Doll GM, Peylo SM. Morphological parameters as predictors of successful correction of Class III malocclusion. *Eur J Orthod* 2001; 23(4): 383–92.
 24. Stojanović ZM, Milić J, Nikolić P. Radiographic cephalometry assessment of the linear and angular parameters on cranial base in children with skeletal class III. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64(9): 604–10. (Serbian)
 25. Reyes BC, Baccetti T, McNamara JA Jr. An estimate of craniofacial growth in Class III malocclusion. *Angle Orthod* 2006; 76(4): 577–84.
 26. Graber TM, Vanarsdall RL, Wig KWL, editors. Orthodontics: Current Principles and Techniques. 4th ed. St. Louis Elsevier; 2005.
 27. Sato S. Case report: developmental characterization of skeletal Class III malocclusion. *Angle Orthod* 1994; 64(2): 105–11.
 28. Mouakeb M. Cephalometric evaluation of craniofacial pattern of Syrian children with Class III malocclusion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001; 119(6): 640–9.
 29. Chang HP, Kinoshita Z, Kawamoto T. Craniofacial pattern of Class III deciduous dentition. *Angle Orthod* 1992; 62(2): 139–44.
 30. Miyajima K, McNamara JA Jr, Sana M, Murata S. An estimation of craniofacial growth in the untreated Class III female with anterior crossbite. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1997; 112(4): 425–34.

Rad je primljen 21. III 2008.



Izrada i ispitivanje rastvora za perfuziju i prezervaciju organa pri transplantaciji

Preparation and testing of solutions for organ perfusion and preservation in transplantation

Mirjana Antunović, Dragana Aleksić

Vojnomedicinska akademija, Institut za farmaciju, Beograd

Apstrakt

Uvod/Cilj. Za perfuziju i prezervaciju abdominalnih organa pri transplantaciji u svetskim bolničkim centrima najčešće se koristi histidin-triptofan-ketoglutarat (HTK) rastvor. Na domaćem tržištu ovaj preparat nije registrovan pa smo na osnovu analize dostupne literature, u uslovima bolničke apoteke, izradili HTK rastvor, ispitali njegov kvalitet i predložili rok upotrebe, pod definisanim uslovima čuvanja. **Metode.** Složeni rastvor za perfuziju i prezervaciju organa pripremljen je prema opštem farmakopejskom propisu za izradu parenteralnih preparata. Navedeni sastojci rastvoreni su u vodi za injekcije, a zatim je rastvor profiltriran kroz membranski filter (0,22 μm). Fizičkim, fizičko-hemijskim metodama i biološkim testovima ispitan je kvalitet izrađenog rastvora. Bistrina, pH vrednost, sterilnost, prisustvo pirogena i mehaničkih onečišćenja ispitivani su prema farmakopejskim propisima. Sadržaj aminokiselina histidina i triptofana određen je *high performance liquid chromatography* (HPLC) metodom uz prethodnu derivatizaciju. Za određivanje sadržaja ukupnih hlorida u HTK rastvoru, primenjena je metoda indirektno titracije. Određivanje sadržaja jona magnezijuma i kalcijuma u HTK rastvoru izvršeno je metodom plamene atomske apsorpcione spektrometrije, a jona natrijuma i kalijuma metodom jonizmenjivačke hromatografije uz konduktometrijsku detekciju. **Rezultati.** Rezultati ispitivanja pokazali su da HTK rastvor odgovara propisanim zahtevima i da pH vrednost ovog rastvora, pod datim uslovima čuvanja, odgovara zahtevima za pH rastvora za perfuziju i prezervaciju organa koji će se transplantirati. **Zaključak.** Data formulacija HTK rastvora, metoda izrade i sterilizacije mogu se predložiti kao optimalno rešenje za izradu rastvora za perfuziju i prezervaciju jetre u uslovima bolničke apoteke. Pod propisanim uslovima čuvanja izrađeni HTK rastvor stabilan je šest meseci.

Ključne reči: tehnologija, farmaceutska; rastvori za prezervaciju organa; transplantacija.

Abstract

Background/Aim. Histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) solution is the most frequently used solution for the preservation of abdominal organs by leading transplant centers worldwide. The aim of the study was to investigate whether it is possible to prepare this kind of perfusion solution in the hospital pharmacy. In the hospital pharmacy setting we prepared HTK preservation solution and tested its quality, and in accordance with the obtained results recommended its shelf-life. **Methods.** A multicomponent HTK solution was prepared following standardized aseptic procedures for sterile products. Components of HTK solution were dissolved in water for injection under aseptic conditions and the obtained solution was sterilized by bacteriological membrane filtration (0,22 μm). The quality of the produced solution was examined using physical and physico-chemical methods and biological tests. Following pharmacopoeial regulations, we examined clarity, pH value, sterility and performed testing on pyrogens. The content of the amino acids histidine and triptophan was determined by using high pressure liquid chromatography (HPLC) method. The concentrations of chloride ions were investigated by retitration method. Atomic absorption spectrometry and ion-exchange chromatography with conductometric detection were used for determining the level of magnesium and calcium ions and the concentrations of sodium and potassium ions in HTK solution, respectively. **Results.** It was shown that the quality of the prepared HTK solution complied with the regulation demands. Also, pH value of the solution as a function of storage temperature, remained in the physiological range (pH 7.4). **Conclusion.** According to the obtained results of physico-chemical and biological testing it can be concluded that in the hospital pharmacy setting with the applied technological procedure, we can produce HTK preservation solution of the required quality. Keeping of HTK preservation solution in a refrigerator at 4 °C warrants its shelf-life of six months.

Key words: technology, pharmaceutical; organ preservation solutions; transplantation.

Uvod

Prezervacija organa predstavlja ključni deo uspešne transplantacije, a ima za cilj očuvanje vijabilnosti organa kako bi se obezbedila njegova funkcija u novoj sredini. Glavni princip prezervacije zasniva se na usporavanju metaboličkih procesa pod dejstvom niske temperature čime se smanjuje stepen ishemijskog oštećenja tkiva. Glavna korišćena metoda prezervacije - statično čuvanje na hladno (*cold storage* – CS) podrazumeva ispiranje organa hladnim rastvorom za prezervaciju, a zatim njegovo čuvanje na temperaturi 0–4 °C do transplantacije^{1,2}.

U poslednjih 30 godina razvijen je veliki broj metoda i rastvora za prezervaciju organa, ali je samo nekoliko rastvora, EuroCollins (EC), histidin-triptofan-ketoglutarat (HTK), University Winsconsin (UW) i Celsior rastvor našlo širu kliničku primenu (tabela 1). Sastav ovih rastvora određen je fi-

Cilj rada bio je da se na osnovu analize dostupne literature vezane za izradu i primenu rastvora za perfuziju i prezervaciju organa za transplantaciju izradi rastvor HTK, ispita njegov kvalitet i pod definisanim uslovima čuvanja odredi rok upotrebe.

Metode

Metoda izrade HTK rastvora

Složeni rastvor HTK za perfuziju i prezervaciju organa, izrađuje se pod aseptičnim uslovima u komori sa laminarnim protokom vazduha. Navedene supstancije rastvaraju se u vodi za injekcije po određenom pravilu i redosledu (tabela 2).

Rastvor se zatim filtrira kroz membranski filter (veličine pora 0,22 μm) u sterilne staklene boce, odakle se prenosi u sterilne i apirogene plastične kese.

Tabela 1

Sastav rastvora za prezervaciju organa za transplantaciju

Sastav i karakteristike rastvora	Prezervacioni rastvori			
	Euro Collins	University Winsconsin	Histidin-triptofan-ketoglutarat	Celsior
Odnos Na ⁺ / K ⁺	K ⁺ ↓ / Na ⁺ ↑	↑ K ⁺ / ↓ Na ⁺	↓ K ⁺ / ↑ Na ⁺	↓ K ⁺ / ↑ Na ⁺
Pufer	fosfatni	fosfatni	histidin	fosfatni
Impermeant	glukoza	rafinoza	manitol	manitol
pH vrednost (0–4 °C)	7,3	7,4	7,3	7,3
Osmolalitet (mOsm)	340	320	310	360
ROS* neutralizatori	–	glutation	manitol	manitol
Energetski supstrati	–	adenozin	ketoglutarat	glutamat

*ROS – reactive oxygen species

ziološkim i biohemijskim osobinama i potrebama transplantiranog tkiva.

Glavna uloga hladnih prezervacionih rastvora je sprečavanje stvaranja ćelijskog edema, što se postiže upotrebom impermeanata. Drugi važan zadatak prezervacionih rastvora je sprečavanje nastanka ćelijske acidoze uz pomoć odgovarajućih pufera¹.

Elektrolitni sastav ovih rastvora varira, ali je kod svih presudan sadržaj i odnos jona Na⁺ i K⁺, pa se prema tome dele na intracelularne i ekstracelularne. U sastav prezervacionih rastvora ulaze i supstancije koje predstavljaju neutralizatore štetnih kiseoničnih produkata metabolizma (*reactive oxygen species* – ROS), kao i supstrati koji obezbeđuju energiju za odvijanje neophodnih metaboličkih procesa.

Sa farmaceutsko-tehnološkog aspekta rastvori za prezervaciju i perfuziju organa pri transplantaciji spadaju u posebnu grupu parenteralnih rastvora velikih zapremina, koji nisu intravenske infuzije. To su sterilni i apirogeni vodeni rastvori propisanog sastava koji se izrađuju i ispituju pod istim uslovima kao parenteralni preparati^{3,4}. Primenjuju se posebnim tehnikama intra- i ekstrakorporalno. Indikacije za upotrebu ovih rastvora su zaštita i površinsko hlađenje organa *in situ* prilikom hirurških zahvata, ispiranje i perfuzija organa pri transplantaciji i čuvanje i transport organa od donora do recipijenta.

Kese sa rastvorom nakon zatapanja na propisan način signiraju se i čuvaju na hladnom (0–4 °C) do upotrebe. Prethodno, iz kesa sterilnim špricovima uzimaju se uzorci rastvora za fizičko-hemijska i biološka ispitivanja.

Tabela 2

Sastav histidin-triptofan-ketoglutarat (HTK) rastvora

Supstancija	Količina (g/1000 ml)
Natrijum-hlorid	0,8766
Kalijum-hlorid	0,6710
Magnezijum-hlorid, 6 H ₂ O	0,8132
Kalcijum-hlorid, 2 H ₂ O	0,0022
Kalijum-hidrogen-2-ketoglutarat	0,1842
Histidin	27,9289
Histidin-hlorid, H ₂ O	3,7733
Triptofan	0,4085
Manitol	5,4651
Voda za injekcije	do 1000 ml

Fizičke i fizičko-hemijske metode ispitivanja i određivanja.

Fizičkim i fizičko-hemijskim metodama ispitivan je kvalitet izrađenog HTK rastvora. Ispitivanjem su obuhvaćeni sledeći parametri: bistrina i stepen opalescencije tečnosti, pH vrednost i sadržaj jona i aminokiselina.

Bistrina i stepen opalescencije tečnosti određivani su prema propisu Ph. Jug V. Određivanje pH vrednosti prepa-

rata vršeno je potenciometrijskom metodom po propisu Ph. Jug. V direktnim uranjanjem elektrode u preparat. Ispitivanja su izvršena neposredno nakon izrade („0“ vreme), nakon 30 dana, tri meseca i šest meseci.

Za identifikaciju i određivanje sadržaja aminokiselina, L-histidina i L-triptofana, u HTK rastvoru primenjena je *High performance liquid chromatography* (HPLC) metoda uz prethodnu derivatizaciju koja podrazumeva uvođenje hromofora u molekul aminokiselina, što dalje omogućava njihovu detekciju UV detektorom. Identifikacija je izvršena na osnovu retencionog vremena, a sadržaj je određen poređenjem sa standardnim supstancama. Ispitivanja su izvršena neposredno nakon izrade („0“ vreme) i nakon šest meseci.

Za određivanje sadržaja jona magnezijuma i kalcijuma u HTK rastvoru primenjena je metoda plamene atomske apsorpcione spektrometrije. Ispitivanja su izvršena neposredno nakon izrade („0“ vreme) i nakon šest meseci. Za određivanje sadržaja natrijum i kalijum jona u HTK rastvoru primenjena je jon-izmenjivačka hromatografija uz konduktometrijsku detekciju. Priprema uzorka izvršena je razblaživanjem u dejonizovanoj vodi, a uzorak je upoređen sa standardnom smešom katjona u vodenom rastvoru. Ispitivanja su izvršena neposredno nakon izrade („0“ vreme) i nakon šest meseci.

Za određivanje sadržaja ukupnih hlorida u HTK rastvoru, primenjena je metoda indirektna titracije. Ispitivanja su izvršena neposredno nakon izrade („0“ vreme), te nakon 30 dana, tri meseca i šest meseci.

Farmaceutsko-tehnološka ispitivanja

Ispitivanje prisustva mehaničkih nečistoća vršeno je u skladu sa zahtevima *Good Manufacturing Practice* (GMP) sistema kvaliteta.

Biološki testovi

Ispitivanje sterilnosti vršeno je po propisu Ph. Jug. V, metodom direktne inokulacije. Za ispitivanje prisustva pirogenih materija u preparatu korišćen je pirogeni test po propisu Ph. Jug. V. Ispitivanja su izvršena neposredno nakon izrade („0“ vreme) i nakon šest meseci.

Rezultati

Posmatranjem ispitivanog rastvora na dan izrade i nakon šest meseci čuvanja na temperaturi od 0–4 °C, utvrđeno je da nije došlo do fizičke promene, odnosno da je rastvor ostao bistar.

Ispitivanje pH vrednosti HTK rastvora vršeno je neposredno nakon izrade, na 22 °C, a zatim i u navedenim vremenskim intervalima (tabela 3).

Tabela 4 prikazuje rezultate određivanja sadržaja ukupnog L-histidina i L-triptofana u ispitivanom HTK rastvoru. Na slikama 1 i 2 prikazani su hromatogrami dobijeni određivanjem sadržaja ukupnog L-histidina i L-triptofana.

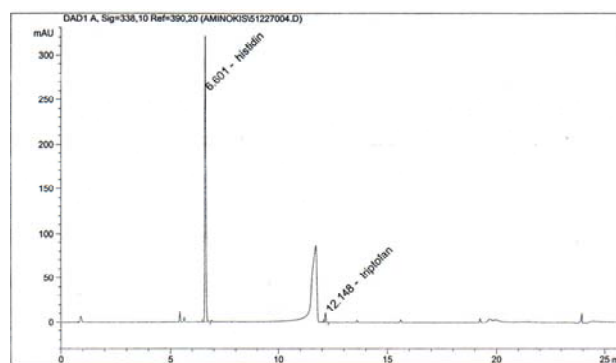
Tabela 4

Rezultati određivanja sadržaja ukupnog L-histidina i L-triptofana u histidin-triptofan-ketoglutarat (HTK) rastvoru

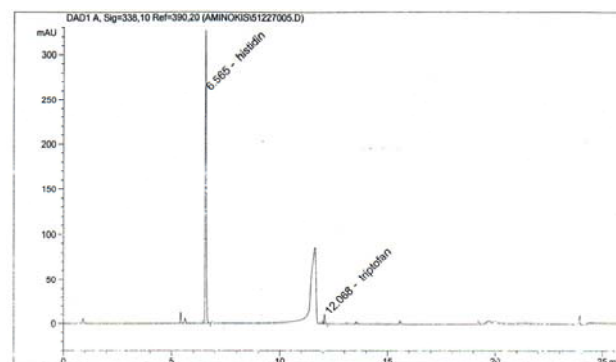
Propisani sadržaj aminokiselina (mg/ml)	Sadržaj aminokiselina u HTK rastvoru posle izrade rastvora (mg/ml)	
	„0“ vreme*	šest meseci
Ukupni L-histidin 30,725 (27,625–33,798)	30,725	30,969
L-triptofan 0,408 (0,367–0,448)	0,403	0,417

Napomena: rezultati su dati kao srednja vrednost tri merenja.

*neposredno posle izrade rastvora



Sl. 1 – HPLC hromatogram sadržaja L-histidina i L-triptofana u HTK rastvoru neposredno nakon izrade



Sl. 2 – HPLC hromatogram sadržaja L-histidina i L-triptofana u HTK rastvoru 6 meseci nakon izrade

Tabela 3

Rezultati određivanja pH vrednosti histidin-triptofan-ketoglutarat (HTK) rastvora

Propisana pH vrednost	pH vrednost HTK rastvora posle izrade rastvora (22 °C)			
	„0“ vreme*	30 dana	tri meseca	šest meseci
7,02–7,20	7,02	7,04	7,10	7,15

Napomena: rezultati su dati kao srednja vrednost tri merenja.

*neposredno posle izrade rastvora

Promene u sadržaju kalcijuma, magnezijuma, natrijuma i kalijuma u HTK rastvoru date su u tabeli 5, a ukupnih hlorida u tabeli 6.

sistem amfoternih amino-kiselina, histidin–histidin-hlorid čije dejstvo je temperaturno zavisno. To znači da se na „radnoj“ temperaturi (0–4 °C) uspostavlja i održava potrebna fi-

Tabela 5
Rezultati određivanja sadržaja magnezijuma, kalcijuma, natrijuma i kalijuma u histidin-triptofan-ketoglutarat (HTK) rastvoru

Propisani sadržaj jona (mg/ml)	Sadržaj jona u HTK rastvoru posle izrade rastvora (mg/ml)	
	„0“ vreme*	šest meseci
Ca ⁺² 0,68 (0,646–0,714))	0,70	0,71
Mg ⁺² 0,95 (0,855–1,045)	0,97	0,97
Na ⁺ 0,34 (0,306–0,374)	0,33	0,31
K ⁺ 0,35 (0,315–0,385)	0,32	0,33

Napomena: rezultati su dati kao srednja vrednost tri merenja.
*neposredno posle izrade rastvora

Tabela 6

Rezultati određivanja sadržaja ukupnih hlorida histidin-triptofan-ketoglutarat (HTK) rastvora

Propisani sadržaj ukupnih hlorida (mmol/l)	Sadržaj ukupnih hlorida posle izrade HTK rastvora (mmol/l)			
	„0“ vreme*	30 dana	tri meseca	šest meseci
(47,54–52,54)	49,00	49,14	49,14	48,89

Napomena: rezultati su dati kao srednja vrednost tri merenja.
*neposredno posle izrade rastvora

Dobijeni rezultati bioloških testova pokazuju da je u toku izrade i pod datim uslovima čuvanja za navedeno vreme ispitivanja, obezbeđena sterilnost i apirogenost preparata.

Diskusija

Rastvor HTK uveo je sedamdesetih godina prošlog veka nemački naučnik Bretšnajder kao kardioplegični rastvor koji se, zatim, počeo koristiti i u transplantaciji jetre i bubrega. Komponente u sastavu HTK rastvora određuju njegove osobine, upotrebu i, konačno, efikasnost u prezervaciji organa. Rastvor HTK za prezervaciju i perfuziju organa pri transplantaciji svrstava se u posebnu grupu parenteralnih rastvora velikih zapremina koji nisu intravenske infuzije, ali zbog načina primene moraju ispunjavati veoma stroge zahteve za kvalitet koji se postavljaju za ovu vrstu farmaceutskih preparata. Ispitivani HTK rastvor ispunjava farmakopejske zahteve za parenteralne preparate u pogledu bistrine, sterilnosti i apirogenosti.

Poznato je da je za uspeh transplantacije neophodno da rastvor za perfuziju i prezervaciju organa ima fiziološku pH vrednost. Ovu pH vrednost u HTK rastvoru održava puferski

ziološka pH vrednost rastvora, dok je na sobnoj temperaturi (22 °C) u granicama od 7,02–7,20. Dobijene pH vrednosti HTK rastvora u nultom vremenu izrade i tokom intervala ispitivanja, nalazile su se u propisanom intervalu (7,02–7,20). Merenjem pH vrednosti na temperaturi čuvanja (2–8 °C), odnosno na radnoj temperaturi (0–4 °C) prilikom transplantacije, izmerena je tražena fiziološka pH vrednost (7,40). Od velikog značaja su i sekundarna dejstva histidina u HTK rastvoru. Tako, histidin deluje kao inhibitor enzima iz grupe matriksnih metaloproteinaza (MMP) koje su odgovorne za nastanak tkivnih oštećenja tokom hladne prezervacije⁵. Pored toga, histidin u HTK rastvoru deluje i kao impermeant, a poznato je i da dodatno pojačava osmotski efekat manitola.

Triptofan povoljno utiče na održavanje integriteta ćelijske membrane⁶.

Kalijumova so alfa-ketoglutarne kiseline u HTK rastvoru predstavlja važan metabolički supstrat⁶.

Manitol u HTK rastvoru ima osnovnu ulogu kao impermeant, a njegovo drugo povoljno dejstvo je neutralizacija reaktivnih kiseoničnih radikala⁶.

U pripremljenom HTK rastvoru postignut je i odgovarajući sadržaj i odnos jona Na⁺ i K⁺, a zatim i Ca⁺² i Mg⁺² i hloridnih anjona.

Pogodno je što se svi navedeni sastojci HTK rastvora normalno nalaze u sastavu fizioloških tečnosti, osim manitola koji do sada nije pokazao toksične osobine. U ostale prednosti HTK rastvora ubrajaju se: mali viskozitet tečnosti koji rezultuje lakšom difuzijom u organe i, samim tim, njihovo brže hlađenje, kao i nizak sadržaj kalijuma što omogućava direktnu primenu ovog rastvora, odnosno *in situ* perfuziju organa. Njegova upotreba ne zahteva prethodno ispiranje organa pred transplantaciju i daje mogućnost neposrednog korišćenja bez dodavanja aditiva i prethodnog filtriranja. Veća zapremina HTK rastvora, koja se preporučuje zbog malog viskoziteta ovog rastvora, kompenzovana je nižom cenom po litru u odnosu na druge konzervacione rastvore⁶.

Takođe, sprovedena su prospektivna i multicentarska klinička ispitivanja, koja su uključivala i kadaverične i ži-

ve donore, a koja potvrđuju efikasnost i bezbednost HTK rastvora za konzervaciju jetre^{7,8}. Pored toga, nova istraživanja pokazuju dobre kliničke rezultate ovog rastvora nakon upotrebe u transplantaciji srca, pluća, bubrega i pankreasa⁶⁻⁹.

Zaključak

Data formulacija HTK rastvora, metoda izrade i sterilizacije mogu se predložiti kao optimalno rešenje za izradu rastvora za perfuziju i konzervaciju jetre u uslovima bolničke apoteke. Čuvanje izrađenog HTK rastvora u frižideru (2–8 °C), u plastičnoj ambalaži, zaštićenoj od svetlosti, obezbeđuje rok upotrebe od šest meseci.

L I T E R A T U R A

1. Marshall V, Saunderson A, Scott D, Howden B, Jablonski P. Organ and tissue preservation for transplantation. In: Morris JP, Wood CW, editors. Oxford textbook of surgery. Volume 1. 2nd ed. New York: University Press; 2000. p. 645–59.
2. Southard JH, Belzer FO. Organ preservation. Annu Rev Med 1995; 46: 235–47.
3. Pharmacopoeia Yugoslavica IV. Savezni zavod za zdravstvenu zaštitu; Belgrade: 1984. (Serbian)
4. Pharmacopoeia Yugoslavica V. Belgrade: Savezni zavod za zdravstvenu zaštitu; 2000. (Serbian)
5. Upadhyay GA, Strasberg SM. Glutathione, lactobionate, and histidine: cryptic inhibitors of matrix metalloproteinases contained in University of Wisconsin and histidine/tryptophan/ketoglutarate liver preservation solutions. Hepatology 2000; 31(5): 1115–22.
6. Baldasare D, Santhouse A. Choosing the right preservation solution. Prescribing information 2003. Available from: http://www.tachbriefings.com/pdf/952/BarrLabs_tech.pdf
7. Pokorny H, Rasoul-Rockenschaub S, Langer F, Windbager T, Rosenstingl A, Lange R, et al. Histidine-tryptophan-ketoglutarate solution for organ preservation in human liver transplantation—a prospective multi-centre observation study. Transpl Int 2004; 17(5): 256–60.
8. Ringe B, Braun F, Moritz M, Zeldin G, Soriano H, Meyers W. Safety and efficacy of living donor liver preservation with HTK solution. Transplant Proc 2005; 37(1): 316–9.
9. Agarwal A, Murdock P, Pescovitz MD, Goggins WC, Milgrom ML, Fridell JA. Follow-up experience using histidine-tryptophan ketoglutarate solution in clinical pancreas transplantation. Transplant Proc 2005; 37(8): 3523–6.
10. Warnecke G, Strüber M, Hohlfield JM, Niedermeyer J, Sommer SP, Haverich A. Pulmonary preservation with Bretschneider's HTK and Celsior solution in minipigs. Eur J Cardiothorac Surg 2002; 21(6): 1073–9.

Rad je primljen 1. IV 2008.



Transkranijumska parenhimska sonografija u dijagnozi Parkinsonove bolesti

Transcranial parenchymal sonography in the diagnosis of Parkinson's disease

Milija Mijajlović, Igor Petrović, Tanja Stojković, Marina Svetel,
Elka Stefanova, Vladimir S. Kostić

Klinički centar Srbije, Institut za neurologiju, Beograd

Apstrakt

Uvod/Cilj. Moderni ultrazvučni sistemi su omogućili da se transkranijumskom sonografijom (TKS) moždanog parenhima na zadovoljavajući način prikažu strukture mozga. Kao veoma karakterističan nalaz u Parkinsonovoj bolesti (PB) opisano je povećanje ehogenog signala („hiperehogenost“) supstancije nigre (SN), jedra čija se neurodegeneracija smatra osnovnim patofiziološkim poremećajem ove bolesti. Cilj našeg rada je utvrđivanje učestalosti hiperehogenosti SN kod bolesnika sa PB i kod zdravih ispitanika, kao i utvrđivanje mogućih kliničkih korelacija takvog nalaza. **Metode.** U studiju su bila uključena 103 konsektivna bolesnika sa PB i 50 zdravih ispitanika uporedive starosti. Transkranijumska sonografija je izvođena korišćenjem kolor-kodiranog faznog ultrazvučnog sistema, transkranijumskom ultrazvučnom sondom od 2,5 MHz (ESAOTE Technos MP, Italija). Ultrazvučno skeniranje izvođeno je kroz levi i desni temporalni koštani prozor, koristeći dubinu insonacije od 16 cm i dinamički opseg 45–50 dB. **Rezultati.** Hiperehogenost SN utvrđena je kod 95 od 103 ispitanih bolesnika obolelih od PB (92%): izražena kod 60 (63%), a umerena kod 35 bolesnika (37%). Kod svih bolesnika sa asimetričnim ili jednostranim parkinsonizmom, hiperehogenost je bila isključivo prisutna ili značajno izraženija u kontralateralnoj SN. U kontrolnoj grupi, kod 50 zdravih ispitanika, hiperehogenost SN, po pravilu jednostrana, utvrđena je kod 5 osoba (10%). Nije uočeno proširenje komorskog sistema u ispitivanim grupama. **Zaključak.** Hiperehogenost SN se metodom TKS konstatuje kod preko 90% bolesnika obolelih od PB. Kod zdravih odraslih osoba, TKS nalaz, makar i jednostrano izražene hiperehogenosti SN, ukazuje na supklinički, funkcionalni poremećaj nigrostrijatnog dopaminergičkog sistema.

Ključne reči:

parkinsonova bolest; dijagnoza; ultrasonografija, dopler, transkranijumska; supstancija nigra.

Abstract

Background/Aim. Modern ultrasound systems allow high-resolution transcranial sonography (TCS) of the brain structures. Enlargement of the echogenic signal (hyperechogenicity) of the substantia nigra (SN) has been reported as a highly characteristic finding in idiopathic Parkinson's disease (PD) and is thought to reflect increased amounts of iron, bound to proteins other than ferritin, in the SN in the course of neurodegeneration. The aim of our study was to investigate the prevalence of the SN hyperechogenicity in PD patients, as well as its possible clinical correlates. **Methods.** The study comprised 103 consecutive PD patients and 50 healthy age-matched controls. For TCS examination a colour-coded, phased array ultrasound system equipped with a 2.5 MHz transducer was used (ESAOTE Technos MP, Italia). The examination was performed through a preauricular acoustic bone window with a penetration depth of 16 cm and a dynamic range of 45–50 dB. The SN was identified within the butterfly shaped structure of the mesencephalic brainstem, with scanning from both temporal windows. **Results.** The SN hyperechogenicity was identified in 95 out of 103 examined PD patients (92%), which was marked in 60 (63%), and moderate in 35 patients (37%). Median SN echogenic size was larger contralateral to the clinically more affected side of the body. Unilateral SN hyperechogenicity was also found in 5 out of 50 healthy controls (10%). No ventricular enlargements were notified in our study. **Conclusion.** Our study demonstrated SN hyperechogenicity in more than 90% of PD patients. In adult subjects without neurological symptoms, the TCS finding of at least unilaterally marked SN hyperechogenicity indicates a subclinical functional impairment of the nigrostriatal dopaminergic system.

Key words:

parkinson disease; diagnosis; ultrasonography, doppler, transcranial; substantia nigra.

Uvod

Uprkos uvreženom mišljenju da je intaktna lobanja ključna prepreka u dobijanju sonografskih prikaza visoke rezolucije moždanog tkiva odraslih osoba, moderni ultrazvučni sistemi su omogućili da se transkranijumskom sonografijom (TKS) moždanog parenhima na zadovoljavajući način prikažu strukture mozga¹. Osnovna mana ove metode je da je neophodno postojanje adekvatnih „akustičnih prozora“ temporalne kosti, koji nisu ili su samo delimično pristupačni kod 10–20% ispitanika². Osnovni fizički principi TKS (refleksija ultrazvučnih talasa sa graničnih površina medija različitih akustičnih impedancija) razlikuje se od principa drugih vizuelizacionih metoda centralnog nervnog sistema (CNS), čime ova metoda omogućava dobijanje dopunskog uvida u stanje CNS.

Backer i sar.³ prvi su opisali, kao veoma karakterističan nalaz u Parkinsonovoj bolesti (PB), povećanje ehogenog signala (hiperehogenost) supstancije nigre (SN), jedra čija se neurodegeneracija smatra osnovnim patofiziološkim poremećajem ove bolesti. Studije koje su potom sledile utvrdile su da takva hiperehogenost SN postoji kod 91–100% bolesnika obolelih od PB^{4–6}, ali i kod 8–14% normalnih osoba uzrasta 16–83 godine⁵. Walter i sar.¹, sažimajući zajedničke stavove istraživača, konstatuju da je hiperehogenost SN znak predispozicije za razvoj PB.

Cilj našeg rada bio je utvrđivanje učestalosti hiperehogenosti SN kod bolesnika sa PB i kod zdravih ispitanika, kao i utvrđivanje mogućih kliničkih korelacija takvog nalaza.

Metode

U studiju je, nakon davanja informisanog pristanka, bilo uključeno 113 bolesnika sa PB, od kojih je 103 (91%) imalo transparentne koštane prozore te je bilo moguće dobiti adekvatne TKS (tabela 1). Dijagnoza PB postavljena je na osnovu

preostalih 70 bolesnika počela kasnije. Težina bolesti određivana je Unifikovanom skalom za procenu PB (UPDRS)⁸. Dominantno zahvaćena strana određivana je kada je, prema UPDRS III podskali, razlika u funkcionisanju strana bila $\geq 30\%$. Ukoliko je ova razlika bila manja radilo, se o simetričnoj PB. Svi bolesnici bili su na terapiji dopaminomimetika.

Kontrolnu grupu činilo je 50 zdravih ispitanika (25 žena i 25 muškaraca) uporedive starosti ($61,2 \pm 6,5$ godina).

Transkranijumska sonografija izvođena je u skladu sa ranije publikovanim studijama u ovoj oblasti⁹, korišćenjem kolor-kodiranog faznog ultrazvučnog sistema, transkranijumskom ultrazvučnom sondom od 2,5 MHz (ESAOTE Technos MP, Italija). Ultrazvučno skeniranje izvođeno je kroz levi i desni temporalni koštani prozor, koristeći dubinu insonacije od 16 cm i dinamički opseg 45–50 dB. Merenja veličine (površine) hiperehogenog signala SN vršena su na aksijalnim presecima, nakon manuelnog ocrtavanja njegove spoljašnje ivice. Hiperehogenost površina $SN \leq 0,20 \text{ cm}^2$ klasifikovana je kao normalna, površina $\geq 0,25 \text{ cm}^2$ kao izrazito hiperehogenost, dok je površina između navedenih vrednosti klasifikovana kao umerena hiperehogenost. Širina treće moždane komore (TK) i frontalnih rogova lateralnih komora (FR) merena je na nivou diencefalona, u aksijalnoj ravni. Dijametar TK normalno iznosi do 10 mm, a FR do 20 mm⁹. Pored toga, ispitivana je ehogenost talamusa (TA), lentiformnih (LN) i kaudatusnih jedara (KN) i klasifikovana je kao hiperehogenost ukoliko je ehogenost bila izraženija u odnosu na ehogenost bele mase mozga³.

Rezultati

Hiperehogenost SN utvrđena je kod 95 od 103 ispitanih bolesnika obolelih od PB (92%): izražena kod 60 (63%), a umerena kod 35 bolesnika (37%). Izražena hiperehogenost bila je obostrana (obe SN) kod 15 od 60 bolesnika (25%), a

Tabela 1

Demografske i kliničke karakteristike 103 bolesnika obolelih od Parkinsonove bolesti (PB)

Karakteristike bolesnika	Vrednost
Žene : Muškarci	42:61
Godine života bolesnika ($\bar{x} \pm SD$)	63,5 \pm 7,8
Godine života na početku bolesti ($\bar{x} \pm SD$)	60,0 \pm 6,4
Broj bolesnika sa PB ranog početka (≤ 50 godina)	33
Stadijum PB prema Hoehn-Yahr skali ($\bar{x} \pm SD$)	2,5 \pm 0,8
Forma PB [n(%)]	
tremorska forma ($\bar{x} \pm SD$)	24 (23)
akinetsko-rigidna forma ($\bar{x} \pm SD$)	36 (35)
mešovita forma ($\bar{x} \pm SD$)	43 (42)
Broj bolesnika (%) sa fluktuacijama motornog odgovora	23 (22)
Broj bolesnika (%) sa diskinezijama	20 (19)
Broj bolesnika (%) sa fenomenom „zaleđivanja“	5 (5)

kriterijuma „Britanske banke moždanog tkiva“⁷. Iz studije su isključivani bolesnici sa mogućom demencijom (vrednosti skora Mini-Mental skale ≤ 24). Bolest je kod 33 bolesnika počela do 50. godine života (PB ranog početka), dok je kod

jednostrana kod 45 (75%). U grupi od 35 bolesnika sa umerenom hiperehogenošću SN, obostrana zahvaćenost jedra konstatovana je kod 7 (20%), a jednostrana kod 28 bolesnika (80%) (tabela 2). Kod svih bolesnika sa asimetričnim ili jed-

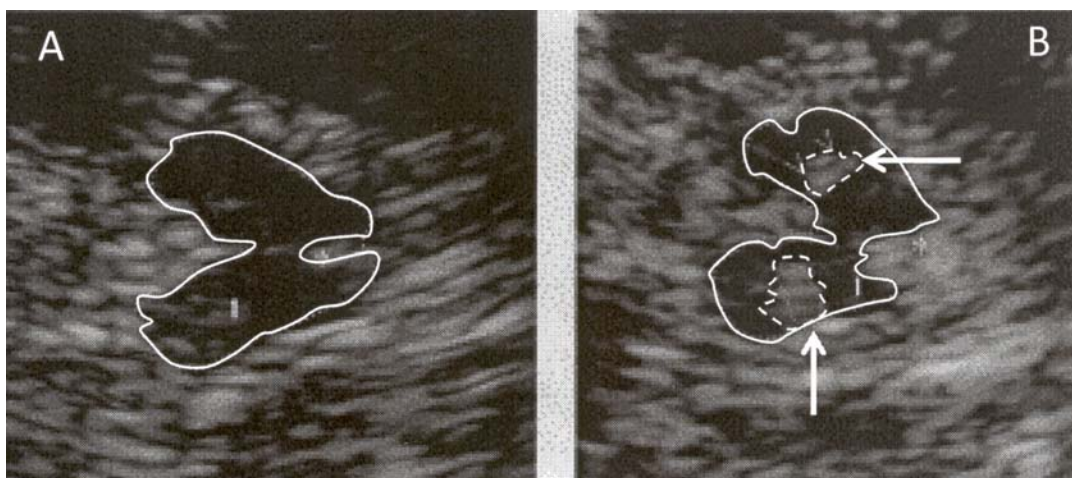
Tabela 2

Nalazi ehogenosti supstancije nigre, talamusa, lentiformnog i kaudatnog jedra kod bolesnika obolelih od Parkinsonove bolesti (PB)			
Struktura mozga	Oboleli od PB (n = 103)	Kontrole (n = 50)	<i>p</i>
Supstancija nigra			< 0,001
normalan nalaz	8	45	
umerena hiperehogenost	35	3	
jednostrana	28	3	
obostrana	7	0	
izražena hiperehogenost	60	2	
jednostrana	45	2	
obostrana	15	0	
Talamus			NZ
normalan nalaz	103	50	
hiperehogenost	0	0	
Lentiformno jedro			NZ
normalan nalaz	98	45	
hiperehogenost	5	5	
Kaudatusno jedro			NZ
normalan nalaz	93	44	
hiperehogenost	10	6	

NZ = nema značajne razlike

nostranim parkinsonizmom, hiperehogenost bila je isključivo prisutna ili značajno izraženija u kontralateralnoj SN (slika 1). Površina hiperehogenog signala bila je značajno veća ($0,31 \pm 0,07 \text{ cm}^2$) kod bolesnika sa početkom PB pre ili u pedesetoj godini života u poređenju sa obolelim nakon te starosne granice ($0,23 \pm 0,06 \text{ cm}^2$) ($p < 0,001$).

Dijametar TK kod bolesnika od PB iznosio je $7,8 \pm 2,6$ mm, a kod kontrola $7,6 \pm 2,4$ mm ($p > 0,05$). Dijametar FR je kod bolesnika bio $17,0 \pm 4,1$ mm, dok je kod zdravih ispitanika iznosio $16,7 \pm 3,6$ mm ($p > 0,05$). Shodno ovim parametrima, nije uočeno proširenje komorskog sistema u ispitivanim grupama.



Sl. 1 – Presek mezencefalona (A) kod zdravog ispitanika (forma „leptira“) i (B) kod bolesnika obolelih od Parkinsonove bolesti sa obostranom izraženom hiperehogenošću supstancije nigre (ocrtana površina označena strelicom)

U kontrolnoj grupi (50 zdravih ispitanika), hiperehogenost SN, po pravilu jednostrana (Tabela 2), utvrđena je kod 5 osoba (10%). Srednja vrednost površine hiperehogenog signala SN kod obolelih od PB (izračunata iz vrednosti hiperehogenih areala sa obe strane) iznosila je $0,26 \pm 0,08 \text{ cm}^2$, dok je kod zdravih ispitanika bila značajno manja ($0,12 \pm 0,07 \text{ cm}^2$; $p < 0,001$ Mann-Whitney *U* test).

Učestalost promena ehogenosti TA, LN i KN (tabela 2) nije se razlikovala između grupe bolesnika sa PB i zdravih ispitanika ($p > 0,05$).

Diskusija

U našoj studiji potvrđeno je da se karakteristično povećanje površine hiperehogenog signala SN, jednostrano ili obostrano, nalazi kod 92% bolesnika sa PB i kod samo 10% zdravih ispitanika. U drugim studijama ovakva hiperehogenost bila je izražena kod 73–70%, a umerena kod 20–25% bolesnika^{4–6} što je u skladu sa našim rezultatima. Opisani nalazi veoma su karakteristični za PB i verovatno odražavaju povišene koncentracije gvožđa u SN, koje je vezano za proteine različite od feritina^{10,11}.

U našoj, slično drugim studijama⁴, nisu utvrđene razlike u ehogenosti SN između različitih kliničkih podtipova PB. Međutim, Walter i sar.¹² konstatuju da je izražena hiperehogenost SN bila značajnije povezana sa akinezijom i rigiditetom, nego sa tremorom. Ehogenost SN bila je izraženija na strani suprotnoj od strane tela koja je klinički bila zahvaćena parkinsonizmom.

Veći hiperehogeni areal SN izgleda da koreliše sa ranijim početkom PB^{4,13}, a verovatno i sa sporijim napredovanjem PB¹⁴. Zanimljivo je da se hiperehogeni površina SN ne menja tokom napredovanja PB, pa je malo verovatno da se radi o markeru težine bolesti koji odražava progresivne patološke promene u SN izazvane degeneracijom dopaminergičkih neurona ili progresivnim nagomilavanjem toksičnih jedinjenja u ovom jedru¹⁵.

Normalan nalaz ehogenosti SN utvrđen je kod 8 bolesnika sa PB. Obzirom da je takav nalaz opisan u multiploj sistemskoj atrofiji (MSA)^{6,16}, jedna od mogućih pretpostavki je da se radi o grupi bolesnika u ranim fazama MSA, koji se često mogu pogrešno dijagnostikovati kao PB. Međutim, kod svih 8 bolesnika simptomi bolesti bili su prisutni više od jedne godine, što dijagnozu MSA čini malo verovatnom¹⁷. Pretpostavljeno je da takvi bolesnici najverovatnije predstavljaju podgrupu PB sa različitom patofiziološkom osnovom (npr. delovanje nekih nepoznatih štetnih faktora koji uzrokuju gubitak dopaminergičkih neurona u SN bez akumulacije gvožđa)¹.

Zanimljivo je da je izražena hiperehogenost SN dijagnostikovana i kod 10% zdravih ispitanika svih starosnih grupa^{4,5}. Novorođena deca regularno ispoljavaju hipere-

hogenost SN, koja se upadljivo smanjuje tokom prve godine života i potom dostiže stacionarni nivo koji registrujemo u odrasloj dobi već negde oko 16. godine¹⁸. Uprkos tome što svaka 10. odrasla osoba ima hiperehogenost SN, samo 1–2% osoba starijih od 60 godina oboleva od PB. Međutim, autopsijski nalazi ukazuju da elementi patologije PB (neurodegeneracija SN i prisustvo Lewyjevih tela) postoje kod oko 10% osoba starijih od 60 godina, što odgovara učestalosti nalaza hiperehogene SN¹⁹. Studije pozitronskom emisionom tomografijom kod klinički zdravih tridesetogodišnjaka sa izraženom hiperehogenošću SN nalaze uporedno smanjenje preuzimanja¹⁸ F-dope u strijatumu kod oko 60% takvih ispitanika, ukazujući na funkcionalno oštećenje nigrostrijatnog sistema i nekoliko decenija pre mogućeg razvoja PB¹⁰. Ovi nalazi sugerišu da bi hiperehogenost SN mogla da bude rani pokazatelj nigrostrijatnog oštećenja. Takođe, stariji bolesnici sa hiperehogenom SN, a bez znakova parkinsonizma, češće razvijaju PB u kasnijem periodu²⁰, kao što češće ispoljavaju teške ekstrapiramidne komplikacije primene neuroleptika²¹, u poređenju sa vršnjacima koji imaju normalnu ehogenost SN.

Zaključak

Hiperehogenost SN se metodom TKS konstatuje kod preko 90% bolesnika sa PB. Kod zdravih odraslih osoba, TKS nalaz, makar i jednostrano izražene hiperehogenosti SN, ukazuje na supklinički, funkcionalni poremećaj nigrostrijatnog dopaminergičkog sistema.

L I T E R A T U R A

1. Walter U, Behnke S, Eydin J, Niehaus L, Postert T, Seidel G, et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med Biol* 2007; 33(1): 15–25.
2. Becker G, Berg D. Neuroimaging in basal ganglia disorders: perspectives for transcranial ultrasound. *Mov Disord* 2001; 16(1): 23–32.
3. Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, Reiners K. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology* 1995; 45(1): 182–4.
4. Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol* 2001; 248(8): 684–9.
5. Walter U, Wittstock M, Benecke R, Dressler D. Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2002; 109(2): 191–6.
6. Walter U, Niehaus L, Probst T, Benecke R, Meyer BU, Dressler D. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology* 2003; 60(1): 74–7.
7. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(3): 181–4.
8. Fahn S, Elton RL, members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. *Recent Developments in Parkinson's disease II*. New York: MacMillan; 1987. p. 153–63.
9. Berg D, Becker G, Zeiler B, Tucha O, Hofmann E, Preier M, et al. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* 1999; 53(5): 1026–31.
10. Berg D, Roggendorf W, Schröder U, Klein R, Tatschner T, Benz P, et al. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch Neurol* 2002; 59(6): 999–1005.
11. Berg D. In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography – a new approach for early detection of substantia nigra damage. *J Neural Transm* 2006; 113(6): 775–80.
12. Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Benecke R. Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22(1): 48–54.
13. Walter U, Klein C, Hilker R, Benecke R, Pramstaller PP, Dressler D. Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism. *Mov Disord* 2004; 19(12): 1445–9.
14. Schweitzer KJ, Hilker R, Walter U, Burghaus L, Berg D. Substantia nigra hyperechogenicity as a marker of predisposition and slower progression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21(1): 94–8.
15. Berg D, Merz B, Reiners K, Naumann M, Becker G. Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20(3): 383–5.
16. Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by

- transcranial ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(3): 423–5.
17. *Wenning GK, Ben-Schlomo Y, Hughes A, Daniel SE, Lees A, Quinn NP.* What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68(4): 434–40.
 18. *Iova A, Garmashov A, Androuchtchenko N, Kehrler M, Berg D, Becker G, et al.* Postnatal decrease in substantia nigra echogenicity. Implications for the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurol* 2004; 251(12): 1451–4.
 19. *Fearnley JM, Lees AJ.* Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114(Pt 5): 2283–301.
 20. *Berg D, Siefker C, Rupprecht-Dörfler P, Becker G.* Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology* 2001; 56(1): 13–7.
 21. *Berg D, Jabs B, Merschedorf U, Beckmann H, Becker G.* Echogenicity of substantia nigra determined by transcranial ultrasound correlates with severity of parkinsonian symptoms induced by neuroleptic therapy. *Biol Psychiatry* 2001; 50(6): 463–7.

Rad je primljen 1. IV 2008.

Zahvalnica

Ova studija sprovedena je uz finansijsku pomoć Ministarstva za nauku, vlade Srbije, u okviru projekta broj 145057.



Anatomohistološke karakteristike Mekelovog divertikuluma fetusa

Anatomohistological characteristics of Meckel's diverticulum in human fetuses

Snežana Pavlović, Dejan Zdravković, Natalija Stefanović, Miljana Pavlović,
Mirjana Bakić, Vladimir Živković

Medicinski fakultet, Institut za anatomiju, Niš

Apstrakt

Uvod/Cilj. Mekelov divertikulum (MD) najčešća je anomalija tankog creva. Nastaje usled nepotpune obliteracije omfalomezenterijumskog ili vitelinskog kanala koji normalno obliteriše i nestaje do devete gestacijske nedelje. Mekelov divertikulum najčešće ne daje kliničke znake tokom života; nalazi se ili tokom slučajnih pregleda i intervencija ili zbog komplikacija do kojih dovodi (opstrukcija, hemoragija, ruptura) o čemu govore brojni klinički radovi. Cilj ovog rada bio je da kod fetusa, kod kojih je već završeno formiranje digestivnog trakta, odredimo incidenciju MD. **Metode.** Istraživanje je sprovedeno kod 150 humanih fetusa, različitog pola i gestacijske starosti, primenom metode mikrodisekcije. Svaki MD je fotografisan, opisan i registrovani su njegov položaj i dimenzije. Za histološka istraživanja uzeti su uzorci divertikuluma, obojeni hematoxilin-eozin metodom. **Rezultati.** Mekelov divertikulum je nađen kod pet fetusa (tri muška, dva ženska); kod jednog fetusa nađena je fibrozna traka. Svi MD bili su locirani na antimezenterijumskoj ivici tankog creva, na udaljenosti od 92,5 mm od ileumskog ušća, što je bilo u visokoj korelaciji sa starošću fetusa. Bili su različitog oblika i dimenzija i imali normalnu histološku građu tankog creva. **Zaključak.** Incidencija MD bila je 3,3%, a intestinalnih malformacija vezanih za nestanak vitelinskog kanala bila je 4%. Češći su kod muškog pola, locirani na antimezenterijumskoj ivici tankog creva, na udaljenosti koja je visoko korelirala sa starošću fetusa. Različitog oblika i dimenzija, MD su imali tipičnu građu tankog creva.

Ključne reči:

mekelov divertikulum; anatomija, topografska; histologija; fetus; patologija.

Abstract

Background/Aim. Meckel's diverticulum (MD) is the most frequent anomaly of the small intestine. It appears after incomplete obliteration of the omphalomesenteric or viteline duct which normally obliterates and disappears by the 9th week of gestation. The majority of MD do not give rise to any clinical symptoms and are encountered either incidentally, at examination or intervention, or due to complications which may occur (obstruction, hemorrhage, rupture), and are described in many clinical reports. The aim of the study was to find out the incidence of MD in fetuses when the development of the alimentary tract is already finished. **Methods.** The investigation was performed on 150 human fetuses of different sex and gestational age, using microdissection method. The cases with MD were photographed, described, their positions and dimensions were registered. The samples of MD taken for histological investigation were dyed with hematoxilin eosin method. **Results.** Meckel's diverticulum was found in five fetuses (three male and two female); in one case the fibrous band was found. All of them were located on antimesenteric margin of the small intestine at the average distance of 92.5 mm from the ileocecal junction. They were of different shape and dimensions, but of the normal constitution of the small intestine. **Conclusion.** The incidence of MD was 3.3%, and 4% of all the anomalies of the intestines connected to the disappearance of the viteline duct. It was more frequent in the male, located on antimesenteric margin of the small intestine, at the destination which highly correlated to the age of the fetus. Meckel's diverticula were of different shapes and dimensions but of the typical constitution of the small intestine.

Key words:

mekel diverticulum; anatomy, regional; histology; fetus; pathology.

Uvod

Mekelov divertikulum (MD) jedna je od najčešćih kongenitalnih anomalija tankog creva koja nastaje kao posledica ne-

kompletne obliteracije vitelinskog kanala^{1,2}. Obično se sreće kod 2% populacije, ali mu učestalost varira od 0,2–4%^{1,3-6}. Prvi ga je opisao Hildanus⁷ 1598. godine, ali ime je dobio po Johanu Friedrich Meckelu koji je ustanovio njegovo embrionsko poreklo.

U zidu MD moguće je prisustvo heterotopnog tkiva, kao što je to gastrična mukoza, koja se sreće kod 20–50% slučajeva divertikuluma. Peptička ulceracija ove mukoze može dovesti do pojave bola, krvarenja i/ili perforacije^{2, 8–10}. U divertikulumu, takođe, mogu se naći tkivo jejunuma, kolona, rektuma, pankreasa, endometrijuma^{11–13}. U istraživanjima na velikom broju ispitanika nađeno je da 84% divertikuluma ostaje asimptomatsko, nasuprot 16% koji ispolje neke simptome svog prisustva¹⁴. Uglavnom, istraživani su kod dece i odraslih osoba operisanih zbog neke od komplikacija do kojih je doveo. Asimptomatski, MD najčešće se slučajno otkriva pri laparatomijama i autopsijama ili pri različitim dijagnostičkim procedurama u abdomenu¹⁵.

Kontradiktornost podataka iz literature kao i malobrojni podaci iz studija na fetusima podstakli su nas da oba-

preseci debljine 5 µm i bojeni hematoksilin-eozin metodom (HE).

Rezultati

U uzorku od 150 ispitivanih fetusa, podjednako su bili zastupljeni fetusi muškog i ženskog pola (70 muških i 80 ženskih). Temenotrična dužina kretala se od 12 do 36 cm. Gestacijska starost fetusa određena je na osnovu tabele iz temenotrične dužine. Najmanja izmerena dužina odgovarala je III, a najveća X lunarnom mesecu.

Od 150 ispitivanih fetusa MD je nađen kod pet fetusa, što iznosi 3,3%. U jednom slučaju bio je prisutan zaostatak omfalomezenterijumskog kanala u vidu fibrozne trake, što čini da ukupan broj anomalija vitelinskog kanala bude 6 ili 4% (tabela 1).

Tabela 1

Morfoanatomske osobine Mekelovog divertikuluma

Fetus	TTD (cm)	Starost (lunarni meseci)	Pol	Oblik	Udaljenost (mm)	Dužina (mm)	Prečnik baze (mm)
1	17	V	M	kupast	56	14	6
2	26	VII	M	valjkast	126	11	2
3	12	IV	Ž	slovo M	53	6	4
4	20	VI	M	distendiran	94	5	8
5	26	VII	Ž	valjkast	133	9	3

TTD – temeno-trtična dužina

vimo istraživanje na materijalu dobijenom od fetusa i sagledamo učestalost pojave Mekelovog divertikuluma, njegovu distribuciju prema polu, morfološke karakteristike (položaj, oblik, veličinu, udaljenost od ileocealnog otvora) i histološku građu (eventualno prisustvo ektopičnog tkiva i njegov tip).

Metode

Anatomska istraživanja obavljena su na 150 humanih fetusa oba pola, različite starosti, koji su kao deo zbirke Instituta za anatomiju Medicinskog fakulteta u Nišu već bili fiksirani i čuvani u 10% rastvoru formaldehida. Gestacijska starost fetusa bila je određena na osnovu temenotrične dužine (TTD), i upoređivanja sa tabličnim vrednostima gestacijske starosti¹⁶.

Posle krstaste resekcije prednjebočnog trbušnog zida, fetusima je pretraživan ileum u cilju utvrđivanja eventualnog prisustva MD, počevši od ileumskog ušća u cekum. Kod slučajeva gde je divertikulum bio prisutan ekstrahovan je zajedno sa cekumom i odgovarajućim delom ileuma. Svaki pojedinačni slučaj je fotografisan i morfološki opisan (sagledan je položaj u odnosu na tanko crevo, oblik, veličina i eventualna veza sa umbilikusom). Zatim, milimetarskom skalom merena je dužina divertikuluma, širina njegove baze i udaljenost od ileumskog ušća.

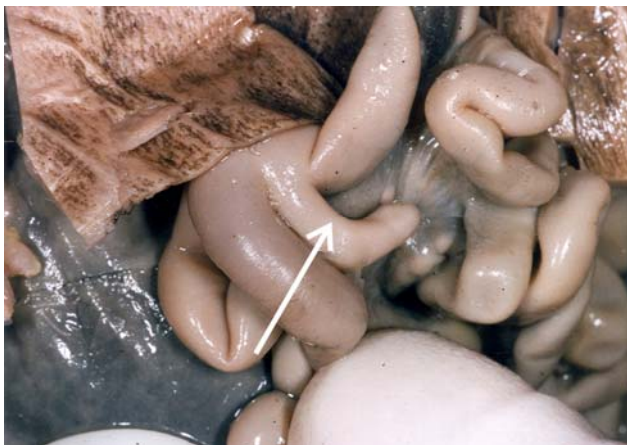
Za histološka istraživanja uziman je isečak divertikuluma (iz osnove, srednjeg dela i vrha), kao i iz dela ileuma pre i posle mesta na kome je on počinjao. Tkivni isečci su obrađeni uobičajnom histološkom procedurom, pravljeni su

Prvi MD nađen je na muškom fetusu starom pet lunarnih meseci i TTD 17 cm. Nalazio se na udaljenosti od 56 mm od ileumskog ušća. Bio je u vidu kupe, sa bazom prečnika 6 mm i dužine 14 mm. Uski vrh divertikuluma, dijametra 3 mm, bio je usmeren naviše. Divertikulum je posedovao šupljinu koja je komunicirala sa ileumom i bio je bez sadržaja (slika 1).



Sl. 1 – Fetus 1. – Kupasti Mekelov divertikulum *in situ*

Drugi MD nađen je kod fetusa takođe muškog pola, starosti VII lunarnih meseci i TTD 26 cm, a nalazio se na udaljenosti od 126 mm od ileumskog ušća. Divertikulum je bio valjkastog oblika, dužine 11 mm, sa bazom prečnika 2 mm. Mekelov divertikulum bio je presavijen, polovinom dužine srastao sa terminalnim ileumom, a zaobljen vrh bio je upravljen prema dole i unutra. Šupljina divertikuluma, koja je bila bez sadržaja, slobodno je komunicirala sa ileumom (slika 2).



Sl. 2 – Fetus 2. – Valjkasti Mekelov divertikulum *in situ*

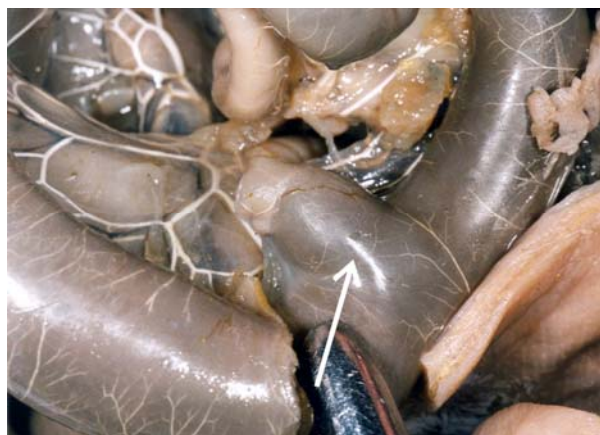
Treći MD nađen je kod fetusa ženskog pola, starosti četiri lunarna meseca i TTD od 12 cm. Divertikulum se nalazio na udaljenosti od 53 mm od ileumskog ušća. Bio je valjkastog oblika, pri bazi dijametra 4 mm i ukupnom dužinom od 6 mm. U predelu vrha divertikulum se račvao na dva kraka, u vidu slova M, pri čemu je unutrašnji krak bio veći. Vrh divertikuluma u celini bio je usmeren prema umbilikusu. Šupljina divertikuluma bila je bez sadržaja i komunicirala je sa tankim crevom (slika 3).



Sl. 3 – Fetus 3. – divertikulum oblika slova M *in situ*

Četvrti MD nađen je kod muškog fetusa starosti VI lunarnih meseci i TTD 20 cm. Divertikulum se nalazio na udaljenosti od 94 mm od ileumskog ušća. Bio je baloniran, kupastog oblika, sa zaobljenim vrhom usmerenim naviše. Nalazio se na distendiranom i gangrenozno izmenjenom delu terminalnog ileuma. Dužina divertikuluma bila je 5 mm, a

prečnik baze 8 mm. Šupljina divertikuluma slobodno je komunicirala sa tankim crevom (slika 4).



Sl. 4 – Fetus 4. – Distendiran Mekelov divertikulum kupastog oblika *in situ*

Peti MD je nađen kod fetusa ženskog pola, starosti VII lunarnih meseci i TTD 28 cm. Divertikulum je bio na udaljenosti od 133 mm od ileumskog ušća. Fibroznom trakom bio je pričvršćen za zid tankog creva (slika 5). Po oslobađanju od fibrozne trake ukazao se divertikulum valjkastog oblika, sa zaobljenim vrhom usmerenim ka umbilikusu. Dužina je bila 9 mm, a prečnik baze 3 mm. Šupljina divertikuluma komunicirala je sa tankim crevom (slika 6).



Sl. 5 – Fetus 5. – Mekelov divertikulum pričvršćen fibroznom trakom, izolovan sa delom ileuma



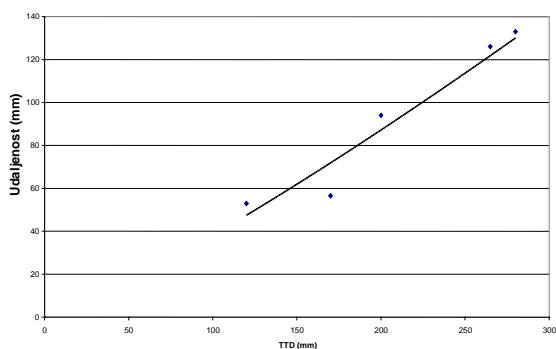
Sl. 6 – Fetus 5. – Oslobođeni Mekelov divertikulum sa slike 5

Kod jednog fetusa ženskog pola starosti VIII lunarnih meseci, TTD 26 cm, nađena je solidna fibrozna vrpca koja je povezivala terminalni ileum sa umbilikusom i čija je dužina iznosila 35 mm, a prečnik 2 mm (slika 7).



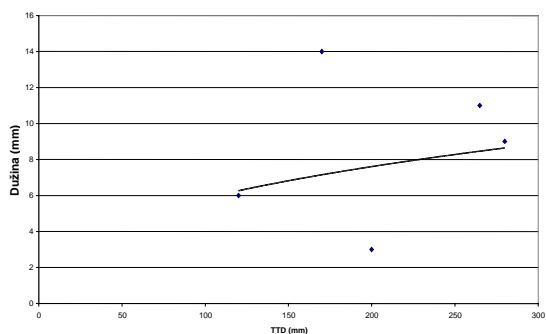
Sl. 7 – Fetus 6. – Fibrozna vrpca koja je povezivala terminalni ileum sa umbilikusom

Svi ustanovljeni divertikulumi fetusa bili su locirani na antimezenterijumskoj ivici terminalnog ileuma, na prosečnoj udaljenosti od 92,5 mm od ileumskog ušća. Stavljanjem TTD u korelaciju sa udaljenošću od ileumskog ušća dobija se visoka statistička signifikantnost ($p = 0,9687$) (slika 8).



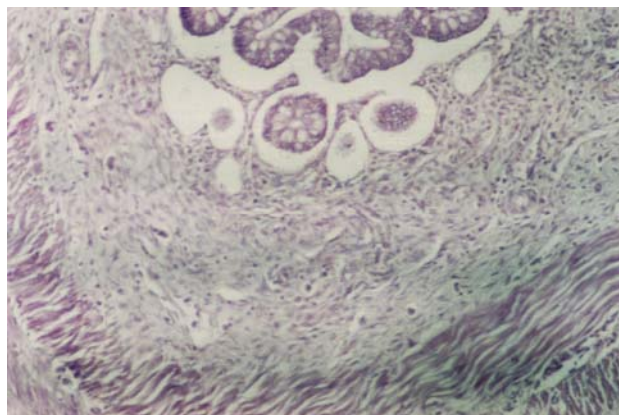
Sl. 8 – Odnos temeno-trtičine dužine (TTD) i udaljenosti Mekelovog divertikuluma od ileumskog ušća.

Dužina Mekelovog divertikuluma nije bila u korelaciji sa TTD, odnosno sa uzrastom fetusa ($p = 0,2057$) (slika 9).



Sl. 9 – Odnos temeno-trtičine dužine (TTD) i veličine Mekelovog divertikuluma (MD).

Histološka analiza nađenih MD pokazala je normalnu građu. Naime, MD u svim slučajevima sadržali su sve slojeve zida tankog creva, zbog čega se i smatraju pravim divertikulima (slika 10). Na analiziranim uzorcima nije ustanovljeno prisustvo ektopičnih tkiva.



Sl. 10 – Normalna histološka građa Mekelovog divertikuluma (HE×100)

Histološkom analizom građe zida tankog creva ispred i iza ekstirpiranog MD ustanovljena je normalna građa zida, odnosno građa tipična za tanko crevo, bez prisustva ektopičnog tkiva.

Diskusija

Kada se proces involucije vitelinskog (omfalomezenterijumskog) kanala odvija nepravilno ili nepotpuno uz zadržavanje njegovih delova i perzistiranje krvnih sudova¹⁷, radi se o anomalijama nestanka ovog kanala¹⁸. Ove anomalije mogu se grupisati u sledeće oblike: umbilikusna fistula, omfalomezenterijumska cista ili umbilikusni sinus¹⁹. U studiji Zafera i sar.¹⁸ na hiljadu ispitivanih pupčanih vrpca i placenti kod 23,1% slučajeva nađen je neki oblik embrionskog zaostatka, a kod 6% slučajeva bio je to prohodan vitelinski kanal.

Naše istraživanje Mekelovog divertikuluma obavljeno je kod 150 slučajno odabranih fetusa, i tom prilikom je nađeno šest anomalija vitelinskog kanala. Od tog broja pet se odnosilo na MD, a u jednom slučaju to je bila fibrozna traka zaostala usled izostanka potpune resorpcije omfalomezenterijumskog kanala. Ovakav nalaz ukazuje da je zastupljenost nađenih anomalija bila 4%, a MD nešto manja i iznosila je 3,3%. Naš nalaz incidencije nalazi se na gornjoj granici nalaza iz literature koji za MD iznose 1–4%. Tako, Mischinger i sar.²⁰ na 3 230 bolesnika operisanih od apendicitisa ustanovili su prisustvo MD kod 1,42% bolesnika, Matsagas i sar.² na 2 074 bolesnika našli su divertikulum kod 1,59% slučajeva, Marinaccio i sar.⁵ prikazuju učestalost MD kod 2% ljudske populacije, dok Knoop i sar.⁴ ističu da se učestalost MD kreće 2–4%. Za razliku od ostalih Albu i sar.¹ daju preciznije podatke učestalosti MD (1,16–1,46%), dok Onen i sar.^{7,21} ukazuju da je incidencija MD veća i od 4% i da se kreće preko 4,2% kod opšte populacije.

Što se tiče polne zastupljenosti, od ukupno pet nađenih divertikuluma u našem istraživanju na fetusima, tri su bila

kod muških fetusa (60%), a dva kod ženskih (40%); njihov odnos je bio 3 : 2 u korist muškog pola. Iako je malo slučajeva da bismo govorili o statističkoj značajnosti ove razlike, ovi podaci su u saglasnosti sa podacima iz literature koji ukazuju na znatno veću zastupljenost MD kod muškaraca (62–80%). I Park i sar.⁷ našli su veću zastupljenost, doduše simptomatskog MD kod muške populacije (72%) u odnosu na žensku (28%). Veću incidenciju MD kod muške populacije našli su i Aornio i Salonen²² 65,5 : 34,5. Matsages i sar.² kod 2 074 bolesnika našli su čak četiri puta veću zastupljenost kod osoba muškog pola, što je u saglasnosti sa istraživanjima Dewandela i sar.²³, kao i Onena i sar.²⁴.

Mekelov divertikulum u svim našim uzorcima nalazio se na antimezenterijumskoj ivici terminalnog dela ileuma, kao i fibrozna traka koja je nađena u jednom slučaju. Podaci iz literature ukazuju na istovetni položaj divertikuluma ustanovljenih u drugim istraživanjima⁹.

Udaljenost divertikuluma od ileumskog ušća u našem istraživanju kretala se od 53 mm do 133 mm. Teško je diskutovati ovu udaljenost budući da su ispitivani fetusi sa MD bili starosti od IV do VIII lunarnog meseca, te samim tim i različite TTD. U nama dostupnoj literaturi nema podataka o MD kod fetusa, zbog čega nije moguće da dobijene podatke upoređujemo sa podacima drugih autora. Podaci iz literature odnose se na prisustvo divertikuluma na terminalnom ileumu kod dece i odraslih osoba; kod 90% odraslih osoba MD se nalazi na udaljenosti do 90 cm od ileumskog ušća^{2, 23, 25–27}.

Mekelovi divertikulumi ispitivanih fetusa bili su različitog oblika, od kupastog preko valjkastog, do račvastog sa izgledom slova M, što je opisano i u drugim radovima. Dužina divertikuluma kretala se od 5 mm do 14 mm, prosečno 8,6 mm, a prečnici baza 2–6 mm, prosečno 4,6 mm. Prema dostupnim podacima, kod dece i odraslih prosečna dužina Mekelovog divertikuluma iznosi oko 5 cm, a može biti širok i do 2 cm²⁸. U našem istraživanju dužina divertikuluma nije bila u značajnoj korelaciji sa temenotričnom dužinom fetusa, a samim tim ni sa gesticijskom starošću.

Mekelov divertikulum je pravi divertikulum i nastaje invaginacijom zida terminalnog ileuma, pa sadrži sve slojeve građe tankog creva na kome je nastao⁹. Divertikulumi nađeni kod ispitivanih fetusa imali su građu zida normalnog tankog creva. U njima, kao ni u okolnom delu ileuma ispred i iza divertikuluma, nije utvrđeno prisustvo ektopičnog tkiva, što je i razumljivo, jer se radi samo o pet MD.

Nalaz MD značajan je zbog komplikacija do kojih može da dovede. U svojim istraživanjima Park i sar.⁷ našli su

da se 76% simptomatskih divertikuluma nalazi kod odraslih osoba, a 24% kod dece, pri čemu incidencija i kod jednih i kod drugih opada sa starošću⁷. Komplikacije MD prema podacima iz literature javljaju se najčešće kod dece oko 10. godine života. Najčešće komplikacije su: intestinalna opstrukcija, hemoragija i divertikulitis sa perforacijom i okolnim peritonitisom^{2, 7, 26, 29–31}. Pored ovih čestih komplikacija, opisane su i druge, veoma retke, kao što su aksijalna torzija, sarkom i karcinom, karcinoid, *Mucosa associated lymphoid tissue* (MALT) – limfom, leiomiosarkom, adenomom, strano telo u lumenu i invazija sa *Helikobakter pilory* u slučajevima sa prisustvom ektopične gastrične mukoze. U slučaju prisustva ektopičnog tkiva, npr. tkiva pankreasa^{6, 10, 18, 19, 27, 32–39}, ono je načešće lokalizovano pri bazi ili difuzno, pa čak može prominirati u lumen MD⁴⁰.

Opšte je poznato da 25% MD postane simptomatsko, ali neki podaci ukazuju i na učestalost 22–71%^{22, 23}. Komplikacije izazvane MD mogu dovesti i do letalnog ishoda koji je u studiji Parka i sar.⁷ bio iznenađujuće češći kod asimptomatskih (3%) nego kod simptomatskih divertikuluma (0%).

Smatramo da u budućim istraživanjima treba proučiti MD na nama dostupnom kliničkom materijalu, odnosno kod slučajeva kod kojih je on otkriven slučajno u toku dijagnostičkih procedura, pri drugim hirurškim intervencijama u abdomenu ili kod komplikacija koje su poticale od MD kao što su opstrukcija, hemoragija, divertikulitis ili ektopična sluzokoža i tkivo u njemu.

Zaključak

Incidencija intestinalnih malformacija vezanih za nastanak vitelinskog kanala kod ispitivanih fetusa iznosi 4%, a incidencija MD 3,3%. Zastupljenost MD je veća kod muškog pola i iznosi 3 : 2 u odnosu na ženski pol. Svi MD bili su locirani na antimezenterijumskoj ivici tankog creva. Izgled MD varirao je od kupastog, valjkastog, do udvojenog na vrhu, a pronađena je i jedna vitelinska traka. Dužina i širina baze Mekelovih divertikuluma su različite i nisu u korelaciji sa TTD, odnosno starošću fetusa. Udaljenost MD od ileumskog ušća iznosila je prosečno 92,5 mm i bila je u visoko signifikantnoj korelaciji sa TTD, odnosno starošću fetusa. Ustanovljeni Mekelovi divertikulumi imali su normalnu građu tankog creva i pripadali su grupi pravih divertikuluma. Nije utvrđeno prisustvo ektopičnog tkiva, kako u MD, tako i u delovima tankog creva, ispred i iza mesta njihovog odvajanja.

L I T E R A T U R A

1. *Albu I, Munteanu V, Florescu P, Petrescu M, Olteanu L, Cindea S.* The ileal diverticulum. Morpho-clinical and epidemiological study. *Rom J Morphol Embryol* 1993; 39(1–2): 37–42.
2. *Matsagas MI, Fatouros M, Koulouras B, Giannoukas AD.* Incidence, complications, and management of Meckel's diverticulum. *Arch Surg* 1995; 130(2): 143–6.
3. *de la Taille A, Cuwllier X, Donnaint A, Biserte J, Mazeman E.* A case of association of cyst of the urachus and Meckel's diverticulum. *J Urol (Paris)* 1994; 100(5): 267–8. (French)
4. *Knoop M, Vorwerk T, Friedrichs KS.* Acute hemorrhage from Meckel's diverticulum – Laparotomy or laparoscopy? *Zentralbl Chir* 2002; 127(4): 329–31. (German)
5. *Marinaccio F, Romondia A, Nobili M, Niglio F, La Riccia A, Marinaccio M.* Meckel's diverticulum in childhood. The authors' own experience. *Minerva Chir* 1997; 52(12): 1461–5. (Italian)
6. *Romano F, Franciosi C, Cerea K, Bravo AF, Colombo G, Isimbaldi G, et al.* A case of carcinoid of Meckel's diverticulum associated with gastric adenocarcinoma. *Tumori* 2001; 87(4): 272–5.

7. Park JJ, Wolff BG, Tollefson MK, Walsh EE, Larson DR. Meckel diverticulum: the Mayo Clinic experience with 1476 patients (1950–2002). *Ann Surg* 2005; 241(3): 529–33.
8. Soltero MJ, Bill AH. The natural history of Meckel's Diverticulum and its relation to incidental removal. A study of 202 cases of diseased Meckel's Diverticulum found in King County, Washington, over a fifteen year period. *Am J Surg* 1976; 132(2): 168–73.
9. Rubin E, Farber J. Meckel's diverticulum. In: Rubin E, Farber J, editors. *Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Lipincott Company; 1994. p. 651–2.
10. Andrew DR, Williamson KM. Meckel's diverticulum-rare complications and review of the literature. *J R Army Med Corps* 1994; 140(3): 143–5.
11. Heinicke JM, Tedaldi R, Muller C. An unusual manifestation of Meckel's diverticulum: bleeding and perforation – a case report. *Swiss Surg* 1997; 3(3): 97–9.
12. Lambert MP, Heller DS, Bethel C. Extensive gastric heterotopia of the small intestine resulting in massive gastrointestinal bleeding, bowel perforation, and death: report of a case and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 2000; 3(3): 277–80.
13. Maieron R, Stimac D, Avellini C, Zoratti L, Rizzi C, Scott C, et al. Acute gastrointestinal bleeding due to Meckel's diverticulum heterotopic gastric mucosa. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28(4): 225–8.
14. Rampin L, Donner D, Zucchetto P, Zuffante M, Faggin P, Bui F, et al. ^{99m}Tc pertechnetate scintigraphy and premedication for the search for ectopic gastric mucosa in Meckel's diverticulum. *Minerva Chir* 1998; 53(11): 877–82. (Italian)
15. Mukai M, Takamatsu H, Noguchi H, Fukushige T, Tabara H, Kaji T. Does the external appearance of a Meckel's diverticulum assist in choice of the laparoscopic procedure? *Pediatr Surg Int* 2002; 18(4): 231–3.
16. Nikolić Lj. Estimation of newborn's gestational age. In: Kurjak A. *Gynecology and perinatology*. Zagreb: Naprijed; 1989. 1161–77. (Serbian)
17. Ebner I, Dohr G. Contribution to the significance of persisting embryonic vessels in the adult organism. *Anat Anz* 1986; 162(2): 73–8.
18. Zafer Y, Sule Y, Turken A, Tukinalp G. Patent Omphalomesenteric Duct. *Turk J Med Sci* 2000; 30: 83–5.
19. Finn LS, Christie DL. Helicobacter pylori and Meckel's diverticula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32(2): 150–5.
20. Mischinger HJ, Berger A, Colombo T, Kronberger L. Is the search for Meckel's diverticulum in appendectomy still a current problem in common surgical practice? *Chirurg* 1989; 60(8): 549–52. (German)
21. Sánchez Alegre ML, de la Torre J, Guembe P, Alarcón J. Milk of calcium in Meckel's diverticulum. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174(5): 1466–7.
22. Aarnio P, Salonen IS. Abdominal disorders arising from 71 Meckel's diverticulum. *Ann Chir Gynaecol* 2000; 89(4): 281–4.
23. Denandel P, Janssen L, Vanbeckevoort D, Dedeurvaerdere S, Miserez M, Ponette E. Ectopic gastric mucosa presenting as a polypoid mass within a Meckel's diverticulum. *Eur Radiol* 2001; 11(4): 585–7.
24. Onen A, Cigdem MK, Ozturk H, Otçu S, Dokucu AI. When to resect and when not to resect an asymptomatic Meckel's diverticulum: an ongoing challenge. *Pediatr Surg Int* 2003; 19(1–2): 57–61.
25. Dujardin M, de Beeck BO, Osteaux M. Inverted Meckel's diverticulum as a leading point for ileoileal intussusception in an adult: case report. *Abdom Imaging* 2002; 27(5): 563–5.
26. Levy AD, Hobbs CM. From the archives of the AFIP. Meckel diverticulum: radiologic features with pathologic Correlation. *Radiographics* 2004; 24(2): 565–87.
27. Mortelé KJ, Govaere F, Vogelaerts D, Pattyn P, Ros PR. Giant Meckel's diverticulum containing enteroliths: typical CT imaging findings. *Eur Radiol* 2002; 12(1): 82–4.
28. Baldissarotto M, Maffezzoni DR, Dora MD. Sonographic findings of Meckel's diverticulitis in children. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180(2): 425–8.
29. Fenton LZ, Buonomo C, Share JC, Chung T. Small intestinal obstruction by remnants of the omphalomesenteric duct: findings on contrast enema. *Pediatr Radiol* 2000; 30(3): 165–7.
30. Sy ED, Shan YS, Tsai HM, Lin CH. Meckel's diverticulum associated with ileal volvulus in a neonate. *Pediatr Surg Int* 2002; 18(5–6): 529–31.
31. Daneman A, Lobo E, Alton DJ, Shuckett B. The value of sonography, CT and air enema for detection of complicated Meckel diverticulum in children with nonspecific clinical presentation. *Pediatr Radiol* 1998; 28(12): 928–32.
32. Fa-Si-Oen PR, Roumen RM, Croiset van Uchelen FA. Complications and management of Meckel's diverticulum – a review. *Eur J Surg* 1999; 165(7): 674–8.
33. Farris SL, Fernbach SK. Axial torsion of Meckel's diverticulum presenting as a pelvic mass. *Pediatr Radiol* 2001; 31(12): 886–8.
34. Johnston AT, Khan AL, Bleakney R, Keenan RA. Stromal tumour within a Meckel's diverticulum: CT and ultrasound findings. *Br J Radiol* 2001; 74(888): 1142–4.
35. Martin JP, Connor PD, Charles K. Meckel's diverticulum. *Am Fam Physician* 2000; 61(4): 1037–42, 1044.
36. McCluggage WG, McConnell L, Sloan JM, Ellis PK, Irwin ST. Small intestinal ulceration secondary to carcinoid tumour arising in a Meckel's diverticulum. *J Clin Pathol* 1999; 52(1): 72–4.
37. Drobco J. Leiomyosarcoma of Meckel's diverticulum – a rare cause of acute hemorrhage in the lower part of the digestive system. *Rozhl Chir* 1999; 78(8): 375–7. (Slovak)
38. Yao JL, Zhou H, Roche K, Bangaru BS, Ginsburg H, Greco MA. Adenomyoma arising in a meckel diverticulum: case report and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 2000; 3(5): 497–500.
39. Bemelman WA, Bosma A, Wiersma PH, Rauws EA, Brummelkamp WH. Role of Helicobacter pylori in the pathogenesis of complications of Meckel's diverticula. *Eur J Surg* 1993; 159(3): 171–5.
40. Schier F, Sauerbrey A, Kosmehl H. A Meckel's diverticulum containing pancreatic tissue and nesidioblastosis in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatr Surg Int* 2000; 16(1–2): 124–7.

Rad je primljen 8. IV 2008.

Oligogal[®] Fe

*Prepoznajte
nedostatak gvožđa!*

*Sadrži gvožđe organski vezano za pivski kvasac,
koje organizam najbolje iskorišćava i odlično podnosi.*

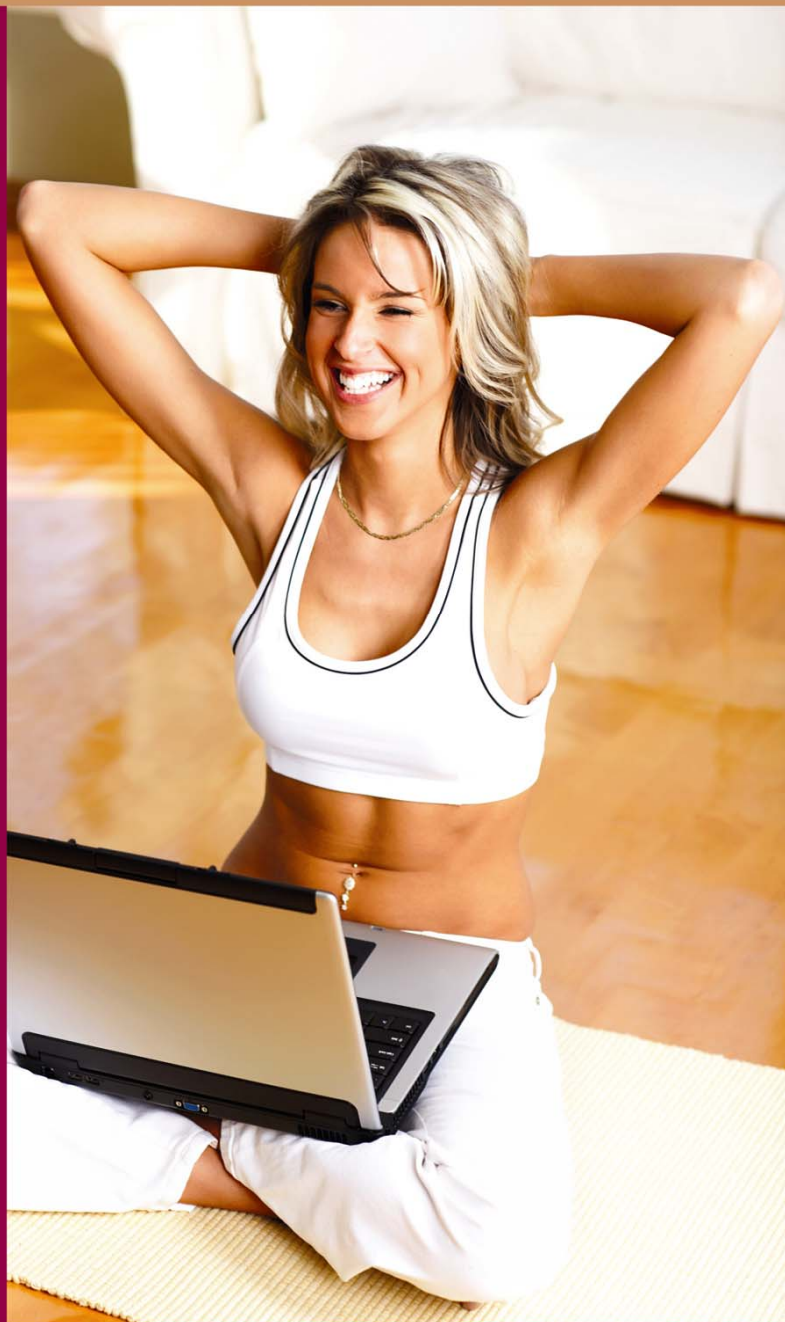
*Umorni ste, malaksali,
dekoncentrisani, razdražljivi...?*

*Bez obzira da li ste zaposleni,
brinete o bebi,
učite ili uživate u noćnim provodima,
možda postoji i drugi razlog
vaše iscrpljenosti...*

Možda vam nedostaje gvožđe?



 **Galenika** a.d.
www.galenika.rs





Influence of occupational exposure to low-dose ionizing radiation on the plasma activity of superoxide dismutase and glutathione level

Uticaj profesionalne ekspozicije malim dozama jonizujućeg zračenja na aktivnost superoksid dismutaze i nivo glutationa u plazmi

Branka Đurović*, Vesna Spasić-Jokić†, Branislav Đurović‡

Military Medical Academy, *Institute for Occupational Health;
University of Novi Sad, †Faculty of Technical Sciences; ‡Milos Clinic, Belgrade

Abstract

Background/Aim. During exposure to low-level doses (LLD) of ionizing radiation (IR), the most of harmful effects are produced indirectly, through radiolysis of water and formation of reactive oxygen species (ROS). The antioxidant enzymes – superoxide dismutase (SOD): manganese SOD (MnSOD) and copper-zinc SOD (CuZnSOD), as well as glutathione (GSH), are the most important intracellular antioxidants in the metabolism of ROS. Overproduction of ROS challenges antioxidant enzymes. The aim of this study was to examine if previous exposure to low doses of IR induces adaptive response by means of stimulation of intracellular antioxidant defense system. **Methods.** We investigated a group of medical workers occupationally exposed to IR ($n = 44$), 29 male and 15 female. The controls ($n = 33$) consisted of medical workers not exposed to IR, 23 male and 10 female. The examinees from both groups worked in the same environment and matched in crucial characteristics. All measurements were performed by a calibrated thermoluminescent dosimeter type CaF₂:Mn. SOD activity and GSH content were measured spectrophotometrically in the plasma of both groups of medical workers. Half of each blood sample was irradiated by 2Gy of γ radiation, dose-rate 0.45 Gy/min, and the distance from the source of 74 cm. **Results.** The dosimetry results indicate that occupational doses were very low. Our results confirmed significantly higher SOD activity in the

exposed vs. unexposed workers ($p < 0.00006$). SOD activity after irradiation of blood samples failed to show a significant difference between the exposed workers and the controls ($p = 0.905$), even the difference in each group before and after the irradiation was significant. In blood samples of the exposed workers expression of enzymes after the irradiation, was not as high as in the controls, or even in the case of the exposed in nuclear medicine personnel, SOD activity was decreased. There were no significant differences in the content of GSH between the groups. **Conclusion.** Our results pointed out that occupational exposure to low doses of IR compromised mitochondrial function. During occupational exposure, the activity of antioxidant enzymes was increased as a protection against the increased production of ROS. After high-dose irradiation dysfunction of mitochondrial system was noticed, suggesting the break-down of antioxidant defense and failure of an adaptive response. Therefore, the “chronic oxidative stress” might reduce antioxidant defense in the case of accidental exposure to high doses of IR. It could indirectly increase the incidence of some other “free radicals” diseases” in occupationally exposed personnel.

Key words:
occupational exposure; radiation, ionizing;
antioxidants; superoxide dismutase; glutathione;
oxidative stress.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Najveći deo štetnih efekata jonizujućeg zračenja (JZ) nastalih tokom profesionalnog izlaganja malim dozama (MDJZ) nastaje indirektno, radiolizom vode i produkcijom kiseoničnih slobodnih radikala (ROS). Antioksidativni enzimi – superoksid dismutaza (SOD): mangan SOD (MnSOD), bakar-cink SOD (CuZn-SOD), kao i glutation najznačajniji su u metabolizmu i neutralizaciji ROS. Povećana produkcija ROS uzrokuje povećanje aktivnosti antioksidativnih enzima. Cilj rada bio je da se utvrdi da li dugotrajna ekspozicija MDJZ indukuje povećanje aktivnosti enzima, odnosno adaptivni odgovor. **Metode.** Ispitali smo grupu medicinskih radnika profesionalno izloženih JZ ($n = 44$), 29 muškaraca i 15 žena i grupu neekspoziranih radnika – kon-

trolna grupa ($n = 33$), 23 muškarca i 10 žena. Ispitanici obe grupe radili su u istim uslovima veštačke klimatizacije. Grupe su bile odgovarajuće po svim relevantnim karakteristikama. Lična dozimetrija urađena je kalibrisanim termoluminescentnim dozimetrima. Aktivnost enzima i sadržaj glutationa određivani su spektrofotometrijski u plazmi obe grupe ispitanika. Pre određivanja, polovina svakog uzorka krvi ozračena je dozom od 2 Gy γ zračenja, brzinom doze od 0,45 Gy/min, sa udaljenosti 74 cm od izvora Co-60. **Rezultati.** Rezultati dozimetrije pokazuju da su profesionalne doze jonizujućeg zračenja bile veoma niske. Utvrđena je značajno veća aktivnost SOD kod ekspaniranih u odnosu na neekspanirane osobe ($p < 0,00006$). Posle ozračivanja uzorka krvi, nije bilo razlike u aktivnosti enzima između grupa ($p = 0,905$), iako je došlo do značajne promene aktivnosti

unutar svake grupe. Porast aktivnosti bio je manji kod pret hodno eksponiranih osoba, a kod zaposlenih na nuklearnoj medicini došlo je do pada enzimске aktivnosti. Nije bilo razlike u sadržaju redukovanoг glutationa među ispitivanim grupama. **Zaključak.** Rezultati našeg istraživanja ukazuju da profesionalna ekspozicija MDJZ kompromituje funkciju mitohondrija. Profesionalno izlaganje MDJZ dovodi do porasta aktivnosti antioksidativnih enzima kao odgovor na povišenu produkciju ROS. Posle izlaganja visokim dozama JZ dolazi do disfunkcije mitohondrijalnog sistema, kada je insu-

ficijencija antioksidativne odbrane moguća, ali ne i dalja adaptacija. Stoga, "hronični oksidativni stres" izgleda da slabi antioksidativnu odbranu u mogućem akcidentalnom izlaganju visokim dozama JZ.

Ključne reči:

profesionalna izloženost; zračenje, jonizujuće; antioksidansi; dismutaza, superoksidna; glutation; stres, oksidativni.

Introduction

Biological effects of ionizing radiation (IR) are induced by two processes: direct - damaging of deoxyribonucleic acid (DNA) or indirect - generating free-radicals. During the exposure to low-level doses (LLD) of IR, the dominant way is the indirect one, which is based on kinetic energy transfer from the particles or photons to the existing molecules. This transfer induces radiolysis of water and formation of reactive oxygen species (ROS). The main product is a superoxide, which is transformed to other ROS products. This process is considered a cause of 70% of biological effects¹⁻⁶.

Parallel to ROS overproduction, cells are stimulated to increase their expression of antioxidants. The antioxidant enzymes - superoxide dismutase (SOD): manganese SOD (MnSOD), and copper-zinc SOD (CuZnSOD), as well as glutathione (GSH), are the most important intracellular antioxidants in the metabolism of ROS. In the cells exposed to IR a higher activity of the enzymes is noticed⁷⁻¹⁰.

It should be noted that many conflicting findings of ROS overproduction due to irradiation, as well as activity/higher content of antioxidants are published, especially for chronic LLD exposure. It is also still unclear, if a previous exposure to LLD of IR induces an adaptive response, expressed as a lower rate of harmful effects during a later exposure to high doses¹¹⁻²².

These unsolved problems in radiobiology could affect medical practice in radiation protection of the occupationally exposed or protection of the people exposed in a contaminated environment. Considering the important role of ROS in certain diseases is not directly connected to radiation, as well as the role of antioxidants in cell-protective processes, the aim of this study was to examine if chronic/occupational exposure to LLD of IR induce higher activity/content of antioxidants and if they are really protective against ROS generated by chronic low or accidental high doses of IR.

Methods

We compared the activity of total SOD (tSOD), MnSOD, CuZnSOD, and GSH in the blood of people exposed to known low dose of low linear energy transfer (LET) IR and people not exposed to IR. Therefore, we investigated the group of medical workers occupationally exposed to IR (n = 44), 29 male and 15 female. The exposed medical workers were divided in two subgroups: Ex-exposed to x-rays in radiology, and En-exposed to γ -rays in nuclear medicine.

The controls (n = 33) consisted of medical workers occupationally not exposed to IR, 23 male and 10 female. The examinees from both groups worked in the same environment and matched in crucial characteristics.

All the measurements were performed by a calibrated thermoluminescence dosimeter (TLD) type CaF₂:Mn. The values of TLD were read after 30 days, worn on the upper pocket, under the lead protective apron. The TLD had known radiological and thermal history, density of 3.18 g/cm³, and were highly sensitive to low energy with a wide range of measurement (μ Gy-2 kGy). The accumulated radiation dose was calculated on the basis of individual (TL) dose records multiplied by the exposure time²³⁻²⁵.

For measuring SOD expression a sample of 5 ml blood was taken in a sterile plastic test-tube prepared with 0.05 ml heparin and 0.1 ml ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA). The samples were centrifuged at 3 000 g for 15 minutes to separate the plasma. The standard procedure was performed to separate hemolysate²⁶. Half of each sample was poured in a sterile plastic test-tube placed in a Plexiglas container 15 × 15 cm, and irradiated by 60-Co source of γ -ray at room temperature. The employed radiation dose (challenge dose) was 2 Gy, dose-rate 0.45 Gy/min, and distance from the source 74 cm. All blood samples were kept frozen at -70 °C until the analyses performed simultaneously.

Activity of SOD was measured spectrophotometrically, as an inhibition of epinephrine autooxidation at 480 nm²⁷. The analysis was performed in sodium carbonate buffer (50 mmol, pH 10.2; Serva, Feinbiochemica, Heilderberg, New York) containing 0.1 mmol EDTA [Sigma, St. Louis, United States of America (USA)], after adding 10 mmol epinephrine [Sigma, St. Louis, (USA)]. The activity of mitochondrial SOD (MnSOD) was measured in the same way after the addition of potassium cyanide (KCN), and the activity of cytosolic SOD (CuZnSOD) was calculated as a difference in tSOD and MnSOD. The activity of SOD was expressed as a number of international units per mg Hb (U/mg Hb). The international unit was defined as an activity which induces 50% inhibition of epinephrine autooxidation.

The reduced GSH was determined using 5,5-dithiobis-2-nitrobenzoic acid (DTNB), 36.9 mg in 10 ml of methanol, which reacted with aliphatic thiol compounds in Tris-HCl buffer (0.4 mol, pH 8.9), thus producing yellow-colored p-nitrophenol anion. Color intensity was used for spectrophotometric measurement of GSH concentration at 412 nm²⁸.

All the values were presented as the mean value \pm standard deviation. Mann-Whitney U test, and Kruskal Wallis

test were used as nonparametric tests, with $p < 0.05$ considered statistically significant, and $p < 0.01$ highly significant. The correlation between dependent values (before and after the irradiation) was evaluated by Wilcoxon test. A correlation between SOD, GSH values and other possibly influencing parameters were evaluated by regression analysis.

Results

The tested groups were matched in significant parameters. The characteristics of the examinees are presented in table 1.

The results of personal dosimetry of the three subsequent years were analyzed and used to estimate mean doses. Mean annual radiation doses are presented in table 2.

The obtained results confirmed significantly higher tSOD activity in the workers occupationally exposed to LD of IR ($p < 0.00006$). The difference between the controls and the subgroups was significant ($p = 0.0006$, and $p = 0.0008$), while it was not significant between the subgroups ($p = 0.5981$).

The values of tSODo activity after the irradiation showed the lack of significant difference between the occupationally exposed workers and the controls ($p = 0.905$), as well as between the controls and the subgroups of the exposed workers ($p = 0.905$, $p = 0.897$, $p = 0.751$).

The difference between dependent values (tSOD and tSODo) was highly significant in the controls ($p = 0.00017$), but not in the exposed group, as well as in the subgroups ($p = 0.2829$, $p = 0.2171$, $p = 1.000$).

Table 1

Characteristics of the examinees			
Characteristics	Exposed	Controls	<i>p</i>
Mean age (years)	45.00±6.81	44.18±6.31	0.77
Gender [n (%)]			
female	15 (34.10)	10 (30.30)	0.73
male	29 (65.90)	23 (69.70)	
Alcohol consumption [n (%)]	27 (61.36)	15 (45.45)	0.1653
Smoking habit [n (%)]	19 (43.18)	13 (39.39)	0.738
Smoking duration (years)	9.068±11.979	8.938±12.732	0.988
Cigarettes per day	8.29±10.83	6.06±8.72	0.527
Dietary style	“National cousin”	“National cousin”	
Supplements	no	no	

Table 2

Mean annual radiation doses					
Dose* (mSv)	Ex ($\bar{x} \pm SD$)	Range	En ($\bar{x} \pm SD$)	Range	<i>p</i>
D _{y1}	3,315±3,2731	0,100–11,200	0,752±0,6558	0,100–2,360	$p = 0,0013$
D _{y2}	3,145±3,2503	0,060–10,700	0,716±0,5856	0,200–2,230	$p = 0,0296$
D _{y3}	2,151±2,1705	0,020–7,560	0,651±0,4839	0,140–1,910	$p = 0,0250$
D _{y_{mean}}	2,870±2,7842	0,150–9,203	0,706±0,5578	0,147–2,167	$p = 0,0289$

* radiation dose of the three subsequent years (Dy); Ex-workers exposed to x-rays in radiology; En-workers exposed to γ-rays in nuclear medicine

The mean values of tSOD activity before and after (tSODo) irradiation are presented in figure 1.

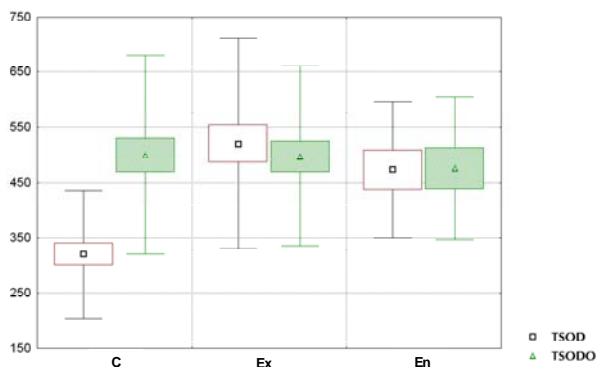


Fig. 1 – Mean values of total superoxide dismutase before (tSOD) and after (tSODo) irradiation

C – the controls; Ex – workers exposed to x-rays in radiology; En – workers exposed to γ-rays in nuclear medicine

The mean values of MnSOD activity before and after (MnSODo) irradiation are presented in figure 2.

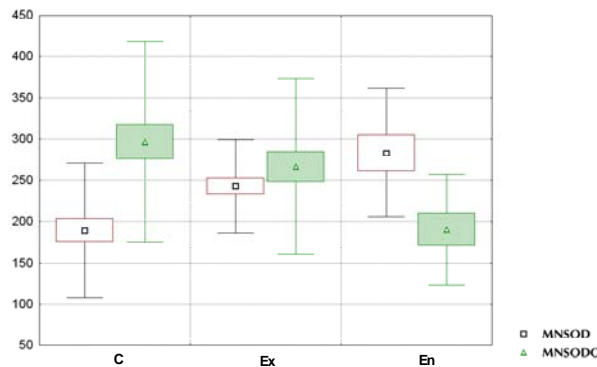


Fig. 2 – Mean values of mitochondrial superoxide dismutase before (MnSOD) and after (MnSODo) irradiation

C – the controls; Ex – workers exposed to x-rays in radiology; En – workers exposed to γ-rays in nuclear medicine

The obtained results confirmed significantly higher MnSOD activity in the workers occupationally exposed to LD of IR vs. the controls ($p = 0.0105$). The difference between the controls and the subgroups was significant ($p = 0.0105$, $p = 0.024$), while it was not significant between the subgroups, but was very close to it ($p = 0.0613$).

The values of MnSODo activity after irradiation showed the lack of significant difference between occupationally exposed workers and the controls ($p = 0.358$), but it was significant between the controls and the subgroups En, as well as between the subgroups ($p = 0.005$, $p = 0.030$).

The difference between dependent values (MnSOD and MnSODo) was highly significant for the controls and the subgroup En ($p = 0.00158$ and $p = 0.0076$, respectively), but not in the whole exposed group and the subgroup Ex ($p = 0.4488$, and $p = 0.3126$).

The mean values of CuZnSOD before, and after (CuZnSODo), irradiation are presented in figure 3.

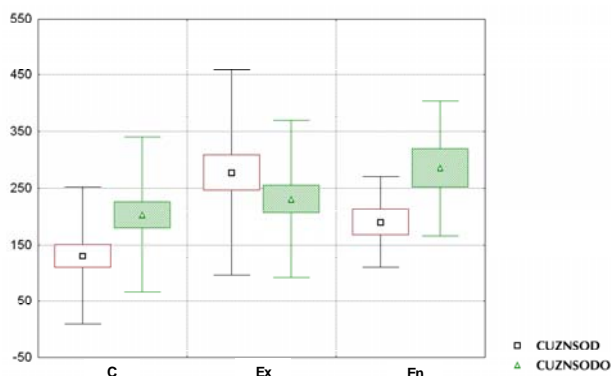


Fig. 3 – Mean values of copper – zink superoxide dismutase before (CuZnSOD) and after (CuZnSODo) irradiation

C – the controls; Ex – workers exposed to x-rays in radiology; En – workers exposed to γ -rays in nuclear medicine

The obtained results confirmed significantly higher CuZnSOD activity in the workers occupationally exposed to LD of IR vs. the controls ($p = 0.001$). The difference between the controls and subgroups Ex and En was significant, too ($p = 0.00001$, $p = 0.015$), while it was insignificant between the subgroups ($p = 0.205$).

The values of CuZnSODo activity after the irradiation showed the lack of significant difference between the occupationally exposed workers and the controls ($p = 0.386$). The difference was significant between the controls and the subgroup En ($p = 0.0040$), but it was not significant between the controls and the subgroup Ex, as well as between the subgroups ($p = 0.386$, and $p = 0.170$, respectively).

The difference between dependent values (CuZnSOD and CuZnSODo) was highly significant for the controls and the subgroup Ex ($p = 0.01614$ and $p = 0.0496$, respectively), but not in the whole exposed group and subgroup En ($p = 0.4984$ and $p = 0.0843$, respectively).

The mean values of GSH before and after the irradiation are presented in figure 4.

The obtained result showed the lack of significant difference between the occupationally exposed workers and the

controls ($p = 0.599$), as well as the controls and exposed subgroups ($p = 0.599$, and $p = 0.837$, respectively), and between the subgroups ($p = 0.705$).

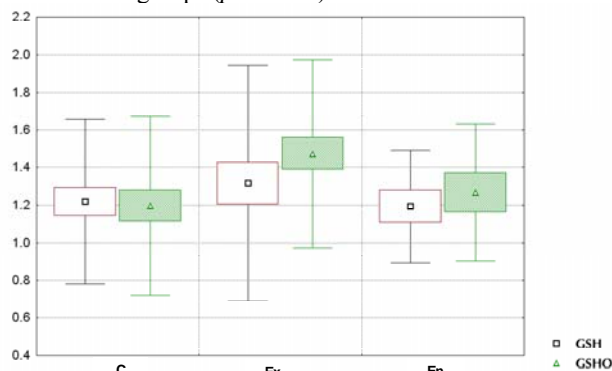


Fig. 4 - Mean values of reduced glutathione before (GSH) and after (GSHo) irradiation

C – the controls; Ex – workers exposed to x-rays in radiology; En – workers exposed to γ -rays in nuclear medicine

The values of GSH activity after the irradiation showed the lack of significant difference between the occupationally exposed workers and the controls ($p = 0.086$), as well as between the controls and the subgroups ($p = 0.08$ and $p = 0.411$, respectively), as well as between the subgroups ($p = 0.170$).

There was no significant difference in glutathione content in any of the examined correlations ($p = 0.6358$, $p = 0.1047$, $p = 0.1206$, $p = 0.5829$), respectively.

Discussion

Exposure of the cells to many exogenous harmful factors can result in overproduction of ROS. One of them is IR. Radiation generates the same species of activated oxygen as they occur spontaneously (superoxide, hydrogen peroxide, and hydroxyl radical) ^{1, 29-31}.

Besides the quantity, some experiments indicate that radiation-induced ROS are larger, distributed by the particle track, and produced in a shorter time, which makes them more harmful to cells. Low-doses of IR challenge the antioxidant enzymes and induce the increase of their activity. In the case of subsequent exposure to high doses, it could be considered as stress response, and the whole process as adaptation. If it is so, it should result in a lower rate of harmful effects through mobilization of protective mechanisms (antioxidant defense, DNA repair, proliferation of immune-competent cells) and intensifying mechanism against already produced damage (apoptosis, removal of damaged cells by immune system) ^{15, 32-34}.

The results of cellular research projects could not be clinically applied because multicellular organisms have evolved additional supracellular responses to radiation damage in order to limit the damage and keep homeostasis. Supracellular-tissue response is not a simple sum of cellular responses and is often significantly different from a single cell response. It could be increased by the bystander effects and genomic instability or decreased by the adaptation. Addition-

ally, the effects of chronic exposure to low doses vs. acute exposure are different, too. Therefore, the effects of chronic exposure to low doses, as occupational exposure, should be studied for the improvement of radiation protection^{1,35,36}.

Data from the literature on oxidative stress and antioxidants in occupationally exposed personnel are limited and describe elevated production of ROS. Investigation of occupational exposure to IR in flying crews, as from KLM company, confirmed oxidative stress induced by radiation³⁷. We have previously published results of a study revealing that occupational exposure of medical personnel to very low doses of IR induces oxidative stress, measured through the overproduction of superoxide and malondialdehyde³⁸. This overproduction is involved in various pathological processes, ranging from aging to malignancy^{34,39-42}.

Our results confirm significantly higher activity of tested antioxidant enzymes (tSOD, MnSOD, CuZnSOD) in the examinees exposed to IR. These results are in accordance with the results of other authors³⁷. In the exposed group the activity of enzymes decreased with cumulative doses and with age⁴³. The activity of MnSOD was highly correlated with the activity of CuZnSOD and GSH ($p = 0.05$).

Even SOD activity was significantly different, there were no significant differences in the content of GSH in our groups. Basic level of GSH was influenced by many factors. In both groups, it was depleted in smokers and it was in accordance with other investigations^{7,37,43}. In the exposed persons, GSH level was inversely correlated with doses and exposure time, which could be correlated with long-lasting oxidative stress. GSH, as a main source for regeneration of other antioxidants, especially for the regeneration and increase of SOD, was significantly correlated with mitochondrial function presented through MnSOD activity ($p = 0.05$). This correlation indicated that sensitivity of the cell to ROS induced by IR is limited by the GSH level, as it was the case in some other form of oxidative stress^{17,44,45}.

High-dose irradiation induced overexpression of SOD enzymes in both groups, more in the controls than in the exposed workers and after that, there were no significant dif-

ferences between them. The only difference was a decrease in MnSOD activity in the En subgroup. Our results turned out to show that MnSOD activity depended on age and smoking which correlates with literature data⁴³. The activity of MnSOD was in correlation with that of other enzymes after the irradiation, as well as activity of enzymes before a high-dose irradiation. Most off all, the activity of MnSOD highly significantly inversely correlated with cumulative dose of IR ($p = 0.00$). It could be considered as confirmation of the previous conclusion that a long-lasting exposure to LLD of IR is a factor of reducing the protective capacity for subsequent low or high doses.

Although the level of GSH increased after a high-dose irradiation, it was only slight and insignificant. GSH level significantly correlated with age, smoking, previous occupational exposure, production of ROS, GSH and MnSOD before irradiation.

Enzymes investigated in this study are very important for many physiological and pathological processes, especially aging and cancerogenesis. Therefore, the "chronic oxidative stress" which reduces antioxidant defense, as nonspecific, could indirectly increase the incidence of some other "free radicals' diseases" in occupationally exposed personnel⁴⁶⁻⁵⁵.

Conclusion

Our results pointed out that occupational exposure to low doses of IR compromised mitochondrial function. During occupational exposure, the activity of antioxidant enzymes was increased as a protection against the increased production of ROS. After high-dose irradiation dysfunction of mitochondrial system was noticed, suggesting the breakdown of antioxidant defense and failure of an adaptive response. Therefore, the "chronic oxidative stress" might reduce antioxidant defense in the case of accidental exposure to high doses of IR. It could indirectly increase incidence of some other "free radicals' diseases" in occupationally exposed personnel.

R E F E R E N C E S

1. *Dainiak N.* Mechanisms of radiation injury: impact of molecular medicine. *Stem Cells* 1997; 15 Suppl 2: 1-5.
2. *Riley P.A.* Free radicals in biology: oxidative stress and the effects of ionizing radiation. *Int J Radiat Biol* 1994; 65(1): 27-33.
3. *Zaider M, Bardash M, Fung A.* Molecular damage induced directly and indirectly by ionizing radiation in DNA. *Int J Radiat Biol* 1994; 66(5): 459-65.
4. *Sies H.* Oxidative Stress. London: Academic Press; 1985.
5. *Hallynell B, Gutteridge JMC.* Free Radicals in Biology and Medicine. Oxford: Clarendon Press; 1985.
6. *Goodhead DT.* Spatial and temporal distribution of energy. *Health Phys* 1988; 55(2): 231-40.
7. *Dusinská M, Ficek A, Horská A, Raslová K, Petronská H, Vallová B, et al.* Glutathione S-transferase polymorphisms influence the level of oxidative DNA damage and antioxidant protection in humans. *Mutat Res* 2001; 482(1-2): 47-55.
8. *Grudziński IP, Frankiewicz-Jozko A, Gajewska J, Szczyńska M, Szyman-ski A.* Effects of Whole-Body γ -Irradiation on Lipid Peroxidation and Anti-oxidant Enzymes in the Liver of N-nitrosodiethylamine-treated Mice. *Polish Journal of Environmental Studies* 2000; 9(5): 385-90.
9. *Motoori S, Majima HJ, Ebara M, Kato H, Hirai F, Kakinuma S, et al.* Overexpression of mitochondrial manganese superoxide dismutase protects against radiation-induced cell death in the human hepatocellular carcinoma cell line HLE. *Cancer Res* 2001; 61(14): 5382-8.
10. *Simović M.* Significance of antioxidative defense of brain tissue in combined radiation injury survival [dissertation] Belgrade: Military Medical Academy; 1993. (Serbian)
11. *Peng TX, Moya A, Ayala FJ.* Irradiation-resistance conferred by superoxide dismutase: possible adaptive role of a natural polymorphism in *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83(3): 684-7.
12. *Epperly MW, Grotton JE, Sikora CA, Jefferson M, Bernarding M, Nie S, et al.* Mitochondrial localization of superoxide dismutase is required for decreasing radiation-induced cellular damage. *Radiat Res* 2003; 160(5): 568-78.

13. Guo G, Yan-Sanders Y, Lyn-Cook BD, Wang T, Tamae D, Ogi J, et al. Manganese superoxide dismutase-mediated gene expression in radiation-induced adaptive responses. *Mol Cell Biol* 2003; 23(7): 2362–78.
14. Huang ZZ, Chen C, Zeng Z, Yang H, Oh J, Chen L, et al. Mechanism and significance of increased glutathione level in human hepatocellular carcinoma and liver regeneration. *FASEB J* 2001; 15(1): 19–21.
15. Smith H. Cellular Adaptive Response- Its Significance in Living Organisms. In: *British Nuclear Energy Society*, editor. Health Effects Of Low Dose Radiation – Challenge of 21 st Century; Proceedings of the Conference organized by the British Nuclear Energy Society; 1997 May 11–14; Stratford-upon-Avon, UK. London: BNES; 1997. p. 175–91.
16. Marini M, Frabetti F, Musiani D, Franceschi C. Oxygen radicals induce stress proteins and tolerance to oxidative stress in human lymphocytes. *Int J Radiat Biol* 1996; 70(3): 337–50.
17. Trusko JE, Inoue T. Oxidative stress, signal transduction, and intercellular communication in radiation carcinogenesis. *Stem Cells* 1997; 15 Suppl 2: 59–67.
18. Yoon SJ, Koh YH, Floyd RA, Park JW. Copper, zinc superoxide dismutase enhances DNA damage and mutagenicity induced by cysteine/iron. *Mutat Res* 2000; 448(1): 97–104.
19. Richter C, Kass GE. Oxidative stress in mitochondria: its relationship to cellular Ca²⁺ homeostasis, cell death, proliferation, and differentiation. *Chem Biol Interact* 1991; 77(1): 1–23.
20. Petkau A. Effect of 22 Na⁺ on a phospholipid membrane. *Health Phys* 1972; 22(3): 239–44.
21. Marnett LJ. Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutat Res* 1999; 424(1–2): 83–95.
22. Dainiak N, Tan BJ. Utility of biological membranes as indicators for radiation exposure: alterations in membrane structure and function over time. *Stem Cells* 1995; 13 Suppl 1: 142–52.
23. *Statkiewicz-Sherer MA, Visconti PJ, Russel Ritenour E.* Radiation protection in medical radiography-3th ed. St. Luis, Missouri: Mosby, 1998.
24. *Lombardi MH.* Radiation safety in nuclear medicine. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1999.
25. *Dowd SB, Tilson ER.* Practical Radiation Protection and Applied Radiobiology-2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999.
26. *Reinila M, MacDonald E, Salem N Jr, Linnoila M, Trams EG.* Standardized method for the determination of human erythrocyte membrane adenosine triphosphatases. *Anal Biochem* 1982; 124(1): 19–26.
27. *Sun M, Zigman S.* An improved spectrophotometric assay for superoxide dismutase based on epinephrine autoxidation. *Anal Biochem* 1978; 90(1): 81–9.
28. *Lowry OH, Passonau JV.* A flexible system of enzymatic analysis. New York: Academic Press; 1974.
29. *Nias AHW.* An Introduction to Radiobiology, 2th ed., London: John Wiley&Sons; 1998.
30. *Prasad NK.* Handbook of Radiobiology, 2nd ed., New York: CRC Press; 1997.
31. *Hendee WR.* Health Effects of Exposure to Low-Level Ionizing Radiation. London: Institute of Physics Publishing; 1996.
32. *Boothman DA, Reichrath J.* New basic science initiatives for improved understanding of radiation-induced multi-organ dysfunction syndrome (MODS). *BJR Suppl* 2005; 27: 157–60.
33. *E Feinendegen L.* Significance of basic and clinical research in radiation medicine: challenges for the future. *BJR Suppl* 2005; 27: 185–95.
34. *Sasaki MS.* Radioadaptive response: an implication for the biological consequences of low dose-rate exposure to radiations. *Mutat Res* 1996; 358(2): 207–13.
35. *Barcellos-Hoff MH.* How tissues respond to damage at the cellular level: orchestration by transforming growth factor- β (TGF- β). *BJR Suppl* 2005; 27: 123–7.
36. *Mothersill C, Moriarty MJ, Seymour CB.* Bystander and other delayed effects and multi-organ involvement and failure following high dose exposure to ionising radiation. *BJR Suppl* 2005; 27: 128–31.
37. *Zwingmann IH, Welle IJ, van Herwijnen M, Engelen JJ, Schilderman PA, Smid T, et al.* Oxidative DNA damage and cytogenetic effects in flight engineers exposed to cosmic radiation. *Environ Mol Mutagen* 1998; 32(2): 121–9.
38. *Djuronic B, Selakovic V, Spasic-Jokic V.* Does occupational exposure to low-dose ionizing radiation induce cell membrane damage? *Arch Oncol* 2004; 12(4): 197–9.
39. *Halliwel B.* Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet* 1994; 344(8924): 721–4.
40. *Stewart AM, Kneale GW.* Relations between age at occupational exposure to ionising radiation and cancer risk. *Occup Environ Med* 1996; 53(4): 225–30.
41. *Smith PG, Doll R.* Mortality from cancer and all causes among British radiologists. *Br J Radiol* 1981; 54(639): 187–94.
42. *Altieri DC.* The molecular basis and potential role of survivin in cancer diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001; 7: 542–7.
43. *Lenton KJ, Greenstock CL.* Ability of human plasma to protect against ionising radiation is inversely correlated with age. *Mech Ageing Dev* 1999; 107(1): 15–20.
44. *Selakovic V.* Concentrations alterations of soluble adhesive molecules, S-100 proteins and neuron-specific endolase in cerebral liquid and plasma of patients in an acute stage of cerebral ischemic disease [dissertation]. Belgrade: Military Medical Academy; 2001. (Serbian)
45. *Barbagallo M, Dominguez LJ, Tagliamonte MR, Resnick LM, Paolisso G.* Effects of glutathione on red blood cell intracellular magnesium: relation to glucose metabolism. *Hypertension* 1999; 34(1): 76–82.
46. *Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, et al.* Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* 2005; 331(7508): 77.
47. *Wing S, Richardson DB.* Age at exposure to ionising radiation and cancer mortality among Hanford workers: follow up through 1994. *Occup Environ Med* 2005; 62(7): 465–72.
48. *Doll R.* Mortality of british radiologists: a lecture note. *J Radiat Res (Tokyo)* 2005; 46(1): 123–9.
49. *Berrington A, Darby SC, Weiss HA, Doll R.* 100 years of observation on British radiologists: mortality from cancer and other causes 1897–1997. *Br J Radiol* 2001; 74(882): 507–19.
50. *Stewart A.* The carcinogenic effects of low level radiation. A reappraisal of epidemiologists methods and observations. *Health Phys* 1973; 24(2): 223–40.
51. *Shore RE.* Occupational radiation studies: status, problems, and prospects. *Health Phys* 1990; 59(1): 63–8.
52. *Doll R.* Effects of Small Doses of Ionizing Radiation on Human Health. In: *British Nuclear Energy Society*, editor. Health Effects Of Low Dose Radiation – Challenge of 21 st Century; Proceedings of the Conference organized by the British Nuclear Energy Society; 1997 May 11–14; Stratford-upon-Avon, UK. London: BNES; 1997. p. 1–8.
53. *Yalow RS.* Concerns with low-level ionizing radiation. *Mayo Clin Proc* 1994; 69(5): 436–40.
54. *Tuschl H, Steger F, Kovac R.* Occupational exposure and its effect on some immune parameters. *Health Phys* 1995; 68(1): 59–66.
55. *Prasad KN.* Rationale for using multiple antioxidants in protecting humans against low doses of ionizing radiation. *Br J Radiol* 2005; 78(930): 485–92.

The paper was received on April 29, 2008.



Uticaj metode dezintegracije na učestalost primene dodatnih intervencija nakon tretmana kamena uretera

The influence of lithotripsy methods on the incidence of auxiliary procedures after ureteric stone desintegration

Slobodan Radulović*, Aleksandar Vuksanović†,
Dragica Milenković-Petronić†, Božo Vavić*

Kliničko bolnički centar „Zvezdara“, *Urološko odeljenje, Beograd;
Klinički centar Srbije, †Institut za urologiju, Beograd

Apstrakt

Uvod/Cilj. Lokalizacija kamena i razlika u efikasnosti dezintegracije najvažniji su, ali ne i jedini faktor u izboru primarnog terapijskog pristupa kod prisustva kamena u ureteru. Cilj rada bio je da se ispita učestalost primene dodatnih intervencija nakon različitih metoda dezintegracije kamena u ureteru. **Metode.** Prospektivnom bicentarskom studijom obuhvaćeno je 260 bolesnika sa kamenom u ureteru, podeljenih u dve grupe: grupa I – 120 bolesnika lečenih elektrokorporalnom udarnotalasnom litotripsijom (ESWL) i grupa II – 140 bolesnika tretiranih endoskopski „Swiss“ Lithoclastom. **Rezultati.** Dezintegracija kamena distalnog dela uretera bila je visoko statistički značajno uspešnija primenom endoskopske metode nego primenom ESWL, dok nije bilo statistički značajne razlike u broju uspešno dezintegriranih kamenova proksimalnog uretera između dve metode, osim kamena krupnijeg od 100 mm² koji je statistički značajno efikasnije tretiran endoskopski. Nije bilo statistički značajne razlike u primeni dodatnih intervencija nakon sprovedenog lečenja između dve grupe bolesnika. U grupi I dodatne intervencije bile su statistički značajno češće izvođene nakon tretmana kamena kalcijum-oksalat-monohidratnog sastava i krupnog kamena, a statistički visoko značajno češće nakon tretmana kamena ilijačnog dela uretera i inklavisanog kamena. U grupi II dodatne intervencije bile su visoko statistički značajno češće nakon tretmana lumbalnih i multiplih kamenova lociranih u različitim segmentima uretera. **Zaključak.** Imajući u vidu efikasnost dezintegracije i učestalost primene dodatnih intervencija, endoskopska metoda može se smatrati primarnim vidom terapije svakog, a pogotovu inklavisanog kamena distalnog dela uretera, kao i kamena lumbalnog uretera krupnijeg od 100 mm². Zbog ređeg izvođenja dodatnih intervencija ESWL može se smatrati primarnom opcijom lečenja u slučaju prisustva kamena u lumbalnom ureteru, osim ako nije krupniji od 100 mm².

Ključne reči:

litotripsija; metodi; urolitijaza; lečenje, ishod.

Abstract

Introduction/Aim. Localization of ureteric stones and the difference in disintegration success are the most important but not the only factors in choosing the first treatment approach to ureteric stones. The aim of the study was to investigate the incidence of auxiliary procedures after different ureteric stones lithotripsy modalities. **Methods.** In a prospective bicentric study 260 patients with ureteric stones were analyzed. The patients were divided into two groups: group I – 120 patients subjected to extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) treatment and group II – 140 patients treated endoscopically with ballistic lithotripsy using "Swiss" Lithoclast. **Results.** Endoscopic treatment of all distal ureteric stones was significantly more successful than ESWL, but not significantly more successful than ESWL regarding proximal ureteric stones except for stones larger than 100 mm² that were significantly better treated with endoscopic method. There was no general significant difference in auxiliary procedures rate after lithotripsy between the two groups. In the group I auxiliary procedures were significantly more performed than in the group II after the lithotripsy of stones larger than 100 mm², calcium-oxalat-monohydrate stones and highly significantly more performed after the treatment of stones located in the iliac ureteric portion and impacted stones. After the lithotripsy of lumbar ureteric stones and multiple stones situated in different ureteric portions additional procedures were highly significantly more necessary in the group II than in the group I. **Conclusion.** Being significantly more successful comparing to ESWL, ureteric stone treatment with "Swiss" Lithoclast should be considered the first therapeutic option for all, especially impacted stones located in iliac and pelvic ureter. In spite of a statistically significant difference in success rate, ESWL should be performed as the first treatment option in all cases of lumbar stones as well as multiple stones located in different ureteric portion because of lower auxiliary procedures rate except for stones larger than 100 mm² that should be primarily treated endoscopically.

Key words:

lithotripsy; methods; urolithiasis; treatment, outcome.

Uvod

Prisustvo kamena u mokraćnim putevima jedno je od najčešćih patoloških stanja u humanoj medicini. U industrijski razvijenim područjima od ovog oboljenja boluje 1 500–2 000 bolesnika na milion stanovnika. Kod preko 2/3, pa čak i u 80% slučajeva bolest recidivira u toku narednih 20 godina¹. Od toga vremenski period javljanja recidiva je kod polovine bolesnika skraćen na 5 godina². Smatra se da 5% žena i 12% muškaraca može u toku života očekivati bar jednu bubrežnu koliku. Bolest se najčešće javlja kod osoba u četvrtoj i petoj deceniji života koje su radno sposobne, pa njihov izostanak s posla zbog lečenja ima nesagledive socijalno-ekonomske implikacije. U razvijenim državama kod 97% slučajeva kamen je lociran u bubregu i ureteru pri čemu kod 59% slučajeva u ureteru. Kamen uretera je kod 75% slučajeva lociran u ilijačnom i pelvičnom delu uretera¹. Kamen iz uretera se kod 80% slučajeva može eliminisati spontano. Asperitan kamen i kamen veći od 7 mm u prečniku, koji se praktično ne mogu spontano eliminisati, ugrožavaju bubrežni razvoj urostatije i infekcije². Indikacije za aktivan terapijski pristup kamenu u ureteru su: kamen prečnika preko 7 mm sa malom (ispod 20%) verovatnoćom spontane eliminacije ili odsustvo spontane eliminacije kamena bilo koje veličine u periodu dužem od 30 dana od prve bubrežne kolike, razvoj urinarnе infekcije, urosepse, kalkulusna anurija, pa i zanimanje bolesnika. Prema većini podataka iz literature ekstrakorporalna udarnotalasna litotripsija (*extracorporeal shock wave lithotripsy* – ESWL) može se smatrati primarnom terapijskom opcijom u lečenju kamena proksimalnog uretera^{3,4}, dok se endoskopska litotripsija pokazala efikasnijom u tretmanu kamena distalnog dela uretera⁵⁻⁸. Međutim, lokalizacija kamena i razlika u efikasnosti nisu jedini faktori koji utiču na izbor primarne metode lečenja⁹.

Stoga, cilj ovog rada bio je da se ispita da li razlika u učestalosti dodatnih intervencija nakon litotripsije može imati uticaja na izbor primarnog terapijskog pristupa kamenu u ureteru.

Metode

Prospektivnom jednogodišnjom bicentarskom studijom bilo je obuhvaćeno 260 bolesnika sa kalkulusima celog uretera lečenih primenom endoskopske litotripsije „Swiss“ Lithoclastom i ESWL. Indikacije za ESWL i litotripsiju Lithoclastom postavljane su na osnovu indikacija za aktivan tretman kamena u ureteru, do kojih se došlo na osnovu identičnih dijagnostičkih kriterijuma: dokumentacije i anamneze, fizikalnog pregleda, laboratorijskih analiza, nativnog redgen-

skog snimka urotrakta i ehosonograma ne starijeg od mesec dana, intravenske urografije ne starije od šest meseci, a retko nefrostomografije ili retrogradne ureteropijelografije.

Bolesnici su bili podeljeni u dve grupe: grupa I – 120 bolesnika lečenih ESWL-om i grupa II – 140 bolesnika lečenih endoskopski. U grupi I dezintegracija kamena uretera izvedena je u Institutu za urologiju i nefrologiju Kliničkog centra Srbije (KCS) na „Lithostar“ aparatu (Siemens, Nemačka). U ovoj grupi bilo je 74 muškarca starosti 25–77 (\bar{x} = 51,2) godina i 46 žena starosti 18–80 (\bar{x} = 49,7) godina. U istom periodu u Centru za urologiju KBC „Zvezdara“ uz pomoć dezintegracije „Swiss“ Lithoclastom (EMS, Švajcarska) lečeno je 140 bolesnika. U ovoj grupi bilo je 88 muškaraca starosti 17–81 (\bar{x} = 49,3) godine i 52 žene starosti 13–81 (\bar{x} = 49,4) godine. Vizuelna kontrola rada vršena je uz pomoć Wolfvogovog rigidnog ureterorenoskopa širokog 7,5 Ch pri vrhu, radnog kanala kalibra 5 Ch i dužine radnog dela od 400 mm.

Hemijski sastav kamena određivan je kvalitativnim hemijskim metodama, semikvantitativnom hemijskofizičkom metodom – Harsalith testom u KCS i kvantitativnom metodom difrakcije rendgenskih zraka u Katedri za minerologiju Rudarskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

U cilju izbegavanja komplikacija i dodatnih intervencija poštovane su kontraindikacije za rad – u grupi I bolesnika: poremećaji hemostaze, graviditet, težak stepen gojaznosti i deformiteti kičme s konkavitom na strani litotripsije, a u grupi II bolesnika: nemogućnost izvođenja ureteroskopije zbog punktfornne stenozе uretre, jako uvećane prostate i ograničene abdukcije u zglobu kuka.

Efikasnost dezintegracije procenjavana je na osnovu nalaza kontrolnog nativnog redgenskog snimka urotrakta i ehosonograma (nakon 10–14 dana u grupi I, a neposredno nakon ili sledećeg dana u II grupi, te tri meseca od litotripsije u obe grupe bolesnika).

U statističkoj obradi podataka korišćene su deskriptivne i analitičke metode: aritmetička sredina (\bar{x}), mere varijabiliteta i standardna devijacija (SD), χ^2 , test tačne verovatnoće (p) i test sume rangova (Z).

Rezultati

U tabeli 1 dati su podaci o lokalizaciji kamena u ureteru ispitivanih bolesnika. U grupi I 108 (90,0%) bolesnika, a u grupi II 115 (82,1%) bolesnika imalo je solitaran kamen uretera. U grupi I kod 12 (10,0%) bolesnika registrovani multipli kalkulusi, pri čemu su se kod osam slučajeva kalkulusi nalazili u istom segmentu, a u četiri slučaja kombinovano, odnosno u različitim segmentima uretera. U grupi II, od 25 (17,9%) bole-

Tabela 1

Lokalizacija kamena u ureteru ispitivanih bolesnika

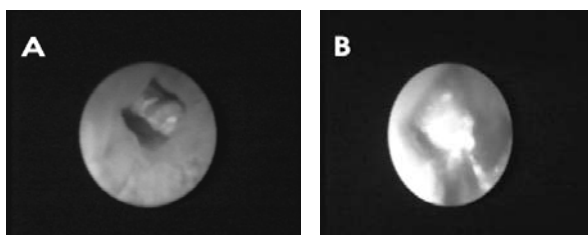
Lokalizacija kamena	I grupa bolesnika		II grupa bolesnika	
	(n)	(%)	(n)	(%)
Lumbalna	97	80,8	37	26,4
Ilijačna	7	5,8	26	18,6
Pelvična	12	10,0	73	52,1
Kombinovana	4	3,3	4	2,9
Ukupno	120	100,0	140	100,0

snika sa multiplim kalkulusima, kod 21 bolesnika kalkulusi su se nalazili u istom, a u četiri slučaja u različitim segmentima uretera. Nije bilo statistički značajne razlike u broju levostраних i desnostraniх kalkulusa ni u jednoj grupi bolesnika ($\chi^2 = 0,538, p > 0,05$ tj. $\chi^2 = 0,000, p > 0,05$).

U grupi I stepen inklavisanosti i dužina kliničke evolucije zabeleženim kod 108, a u grupi II kod svih bolesnika. Kamen je proglašavan inklavisanim na osnovu sledećih dijagnostičkih kriterijuma: istorije bolesti: (odsustvo spontane eliminacije kamena u periodu dužem od 30 dana); ehosonograma (održavanje staze na bubregu uprkos prestanku simptoma ili duže od 14 dana od prvih simptoma, postojanje redukcije i fibroze parenhima); intravenske urografije (odsustvo migracije kamena na sukcesivnim nativnim rendgenskim snimcima urotrakta, kašnjenje ili odsustvo lučenja kontrasta, ureter se ne ispunjava kontrastom distalno od kamena (slika 1), izražene zastojne promene sabirnog sistema, dilatiran, izdužen ureter sa izraženim krivinama) i endoskopskog nalaza (edem ureteralnog orificijuma kod inklaviranog kamena u intramuralnom ureteru; edem mukoze uretera oko i distalno od kamena) (slika 2).



Sl. 1 – Intravenska urografija: prikaz inklavisanog kamena veličine 10x7 mm lociranog u lumbalnom delu desnog uretera u visini poprečnog nastavka IV slabinskog pršljena (uokvirena zona); kontrast ne ispunjava ureter distalno od kamena



Sl. 2 – Endoskopski nalaz inklavisanog kamena u ureteru: a) edem; b) kontaktno krvarenje pri dezintegraciji kamena

U grupi II bolesnika registrovan je veći procenat inklaviraniх kamenova što se može objasniti postojanjem i endoskopskih kriterijuma za inklavisanost (tabela 2). Međutim, osim procentne, nije bilo statistički značajne razlike u broju inklaviraniх kamenova uretera između dve grupe bolesnika ($\chi^2 = 0,868, p > 0,05$).

Tabela 2

Inklavisanost kamena, dužina kliničke evolucije i površina kamena u ureteru ispitivaniх bolesnika

Parametri	grupa I (n=108; 100%)		grupa II (n=140; 100%)	
	(n)	(%)	(n)	(%)
Inklavisan kamen				
Ne	48	44,4	54	38,6
Da	60	55,6	86	61,4
Dužina kliničke evolucije (dani)				
< 30	19	17,6	86	61,4
≥ 30	89	82,4	54	38,6
Površina kamena (mm ²)				
< 100	76	72,4	113	80,7
> 100	29	27,6	27	19,3

U grupi I bilo je statistički visoko značajno više bolesnika sa dužinom kliničke evolucije kamena u ureteru 30 i više dana ($\chi^2 = 47,989, p < 0,01$). Kamen uretera kliničke evolucije od 30 i više dana je kod obe grupe bolesnika bio statistički značajno češće inklavisan ($Z = 3,072$, tj. $Z = 4,592, p < 0,01$) (tabela 2).

U grupi I površina kamena varirala je od 16 do 275 (prosečno 82,8) mm², a kod 23,3% bolesnika bila je iznad 100 mm². U grupi II površina kamena varirala je od 15 do 275 (prosečno 86,7) mm², a kod 29,7% bolesnika bila je veća od 100 mm². Nije bilo statistički značajne razlike u broju kamenova krupnijih od 100 mm² ($\chi^2 = 2,363, p > 0,05$) između dve grupe bolesnika (tabela 2).

Kod 55 bolesnika grupe I i 73 bolesnika grupe II lečnih od kamena u ureteru bio je dostupan podatak o hemijskom sastavu kamena. Učestalosti i procenti odgovarajućih hemijskih sastava prikazani su u tabeli 3. Većina kalkulusa bila je mešovitog sastava, a u navedene grupe svrstani su na osnovu dominirajućeg minerala. Za 10 (18,2%) kamenova mešovitog sastava u I grupi bolesnika i 11 (15,1%) kameno-

Tabela 3

Hemijski sastav kamena u ureteru ispitivaniх bolesnika

Hemijski sastav kamena u ureteru	Zastupljenost kamena (%)	
	grupa I bolesnika	grupa II bolesnika
Mešovit	18,2	15,1
Oksalat	14,5	12,3
Whevellite	36,4	26,0
Whedellite	12,7	16,4
Urat	1,8	1,4
Hidroksi-apatit	5,5	1,4
Karbonat-apatit	1,8	4,1
Strouville	3,6	4,1
Withlockite	1,8	1,4
Fosfat		15,1
Cistin	3,6	2,7
Ukupno	100,0	100,0

va u grupi II, zbog podjednake zastupljenosti supstancija i nesavršenstva metode određivanja hemijskog sastava, nije se moglo odrediti koja supstancija dominira kao i za 8 (14,5%) oksalatnih kamenova u I i 9 (12,3%) kamenova u grupi II koji se zbog podjednakog prisustva Whewellitita i Whedellitita nisu mogli svrstati u kalkuluse dominantno Whewellitnog ili Whedellitnog sastava.

Teže komplikacije zabeležene su samo u grupi I, kod tri bolesnika: razvoj pionefroze kod jednog (0,9%) bolesnika kod koga je ugrađena perkutana nefrostoma, i anurija nakon ESWL kamena uretera jedinog bubrega kod dva (1,9%) bolesnika koji su hitno podvrgnuti endoskopskoj litotripsiji i potom ugradnji *double J* katetera.

Najčešća intervencija u grupi II bio je plasman ureteralnog ili *double J* katetera nakon tretmana inklavisanog kamena, kamena u ureteru jedinog bubrega, pionefroze i kalkuluse anurije. Najčešća intervencija nakon ESWL bila je dodatna litotripsija Lithoclast-om. S druge strane, dodatni ESWL nakon tretmana Lithoclast-om izveden je kod samo 6,5% slučajeva (tabela 4).

Dodatne intervencije u obe grupe bolesnika izvođene su u skoro identičnom procentu (tabela 5), pa nije bilo ni statistički značajne razlike u njihovom broju ($\chi^2=0,05$, $p > 0,05$).

Stoga, ispitan je uticaj lokalizacije, broja, površine, hemijskog sastava, inklavisanosti i dužine kliničke evolucije kamena uretera na učestalost dodatnih intervencija.



Sl. 3 – Ehosonogram urotrakta: inklavisan i krupan (promera 21 mm) kamen intramuralnog dela uretera

Tretman ilijačnog i pelvičnog kamena uretera Lithoclast-om bio je visoko statistički značajno uspešniji nego primenom ESWL. S druge strane, nije bilo statistički značajne razlike u uspehu dezintegracije lumbalnog kamena, osim kamena površine iznad 100 mm² koji je statistički značajno efikasnije dezintegriran endoskopski.

Tabela 4

Dodatne intervencije	Učestalost primene (%)	
	Grupa I bolesnika	Grupa II bolesnika
Nisu bile izvođene	65,8	65,2
Ureterolitotomija	11,7	3,6
Ureteralni kateter 24h levo + ureterolitotomija desno	–	0,7
Plasman ureteralnog ili <i>double J</i> (JJ) katetera	–	23,9
Litotripsija Lithoclastom	20,0	–
Ekstrakcija fragmenta kamena Dormia sondom	0,8	–
Ugradnja PCN	0,8	–
PCN + dezintegr. Lithoclast-om + plasman JJ katetera	0,8	–
ESWL	–	2,9
Plasman JJ katetera + ESWL	–	3,6
Ukupno	100,0	100,0

PCN – perkutana nefrostoma; ESWL – *extracorporeal shock wave lithotripsy*

Tabela 5

Dodatne intervencije	Razlika u učestalosti izvođenja dodatnih intervencija		
	Grupa I n (%)	Grupa II n (%)	Ukupno n (%)
Nisu izvođene	79 (65,8)	89 (64,5)	168 (65,1)
Izvođene su	41 (34,2)	49 (35,5)	90 (34,8)
Ukupno	120 (100,0)	138 (100,0)	258 (100,0)

Tabela 6

Uticaj lokalizacije kamena na učestalost dodatnih intervencija u grupi I – tablica kontigencije 4 × 2

Lokalizacija kamena	Dodatne intervencije [n (%)]		
	Nisu izvođene	Izvođene su	Ukupno
Lumbalna	69 (71,1)	28 (28,9)	97 (100,0)
Ilijačna	1 (14,3)	6 (85,7)	7 (100,0)
Pelvična	7 (58,3)	5 (41,7)	12 (100,0)
Kombinovana	2 (50,0)	2 (50,0)	4 (100,0)
Ukupno	79 (65,8)	41 (34,2)	120 (100,0)

Lokalizacija kamena uretera, međutim, nije uticala statistički značajno na učestalost dodatnih intervencija u grupi I bolesnika ($\chi^2 = 0,017$, $p > 0,05$), pa je poreklo statističke značajnosti razlike ispitano *post hoc* χ^2 testovima u tablicama 4×2 .

Dodatne intervencije visoko statistički značajno češće su izvođene kod kamena ilijačnog u odnosu na kamen lumbalnog dela uretera ($\chi^2 = 9,589$, $p < 0,01$). Lumbalni i pelvični i pelvični i ilijačni kamenovi po broju dodatnih intervencija nakon ESWL nisu se statistički značajno razlikovali ($\chi^2 = 0,829$, $p > 0,05$; $p = 0,073 > 0,05$) (tabela 6).

Lokalizacija kamena u ureteru, štaviše, visoko statistički značajno uticala je na učestalost dodatnih intervencija u grupi II ($\chi^2 = 24,850$, $p < 0,01$). Dodatne intervencije morale su se češće izvoditi nakon dezintegracije kamena u lumbalnom ureteru i multiplih kamenova uretera kombinovane lokalizacije što se iz podataka prikazanih u tabeli 7 može zaključiti i bez izvođenja *post hoc* χ^2 testova.

Dodatne intervencije u grupi I bolesnika statistički značajno češće izvođene su nakon dezintegracije kalkulusa krupnijih od 100 mm^2 ($\chi^2 = 3,979$, $p < 0,05$) (tabela 8).

Nakon tretmana kamena uretera kalcijum-oksalat monohidratnog sastava u grupi I bilo je statistički značajno više dodatnih intervencija nego nakon tretmana kamena uretera drugačijeg hemijskog sastava ($\chi^2 = 6,513$, $p < 0,05$) (tabela 9). Takođe, oko tri puta češće izvođene su dodatne intervencije u grupi I u slučaju inklavisanosti kamena u ureteru (tabela 10).

Površina, hemijski sastav i inklavisanost kamena uretera nisu uticali statistički značajno na učestalost dodatnih intervencija u grupi II ($\chi^2 = 0,194$, $p > 0,05$; $\chi^2 = 0,183$, $p > 0,05$ i $\chi^2 = 0,419$, $p > 0,05$). Dužina kliničke evolucije nije uticala statistički značajno na učestalost dodatnih intervencija ni u grupi I ($\chi^2 = 0,078$, $p > 0,05$) ni u grupi II ($\chi^2 = 0,012$, $p > 0,05$).

Tabela 7

Uticao lokalizacije kamena na učestalost izvođenja dodatnih intervencija u grupi II– tablica kontigencije 4×2

Lokalizacija kamena	Dodatne intervencije [n (%)]		
	Nisu izvođene	Izvođene su	Ukupno
Lumbalna	14 (38,9)	22 (61,1)	36 (100,0)
Ilijačna	17 (68,0)	8 (32,0)	25 (100,0)
Pelvična	58 (79,5)	15 (20,5)	73 (100,0)
Kombinovana		4 (100,0)	4 (100,0)
Ukupno	89 (64,5)	49 (35,5)	138 (100,0)

Tabela 8

Uticao površine kamena u ureteru na učestalost dodatnih intervencija u grupi I

Površina kamena (mm^2)	Dodatne intervencije [n (%)]		
	Nisu izvođene	Izvođene su	Ukupno
< 100	58 (69,9)	25 (30,1)	83 (100,0)
> 100	16 (50,0)	16 (50,0)	32 (100,0)
Ukupno	74 (64,3)	41 (35,7)	115 (100,0)

Tabela 9

Uticao hemijskog sastava kamena u ureteru na učestalost dodatnih intervencija u grupi I

Hemijski sastav kamena	Dodatne intervencije [n (%)]		
	Nisu izvođene	Izvođene su	Ukupno
Whewellite	6 (30,0)	23 (65,7)	29 (52,7)
Ostali	14 (70,0)	12 (34,3)	26 (47,3)
Ukupno	20 (100,0)	35 (100,0)	55 (100,0)

Tabela 10

Uticao inklavisanosti kamena u ureteru na učestalost dodatnih intervencija u I grupi bolesnika

Inklavisan kamen	Dodatne intervencije [n (%)]		
	Nisu izvođene	Izvođene su	Ukupno
Odsutan	50 (83,3)	10 (16,7)	60 (100,0)
Prisutan	29 (48,3)	31 (51,6)	60 (100,0)
Ukupno	79 (65,8)	41 (34,2)	120 (100,0)

Diskusija

Moderan terapijski pristup kamenu uretera nastao je u posljednje tri decenije prošlog veka razvojem ureteroskopije i ESWL. Sve do 1992. godine ESWL je smatran metodom izbora u lečenju bez obzira na lokalizaciju kamena. Međutim, Denstedt i sar.¹⁰ iznose stavove o znatno efikasnijoj dezintegraciji endoskopskim, naročito balističkim metodama i preporučuje da endoskopski tretman kamena u distalnim partijama uretera trebala da bude primaran. Endoskopski tretman trebao bi da bude primaran i kod bolesnika čije zanimanje zahteva da se kamen uretera dezintegriše uz što manje dodatnih seansi i intervencija¹¹.

Pregledom literature o izvođenju dodatnih intervencija nakon ekstrakorporalnih i intrakorporalnih metoda lečenja kamena u ureteru dobijaju se podaci o većem broju dodatnih intervencija nakon primene ESWL u tretmanu kamena u ilijačnom i pelvičnom delu uretera, inklavisanih, krupnih i kamenova kalcijum-oksalat monohidratnog sastava¹²⁻¹⁴. Pri tome, inklavisanost i veličina kamena uretera imali su najjači uticaj na učestalost izvođenja dodatnih intervencija nakon primene ESWL, u prvom redu dodatnih endoskopskih procedura. Tako su Lee i sar.¹⁵ kod krupnih inklavisanih kamenova lumbalnog dela uretera kod svih (100%) bolesnika nakon ESWL morali da izvode dodatne procedure. Ovi podaci slažu se u potpunosti s rezultatima naše serije po kojima je dezintegracija Lithoclast-om bila najčešća dodatna intervencija nakon neuspešne ili delimično uspešne primene ESWL (kod preko 20% slučajeva), naročito kod inklavisanih kalkulusa.

Najčešća dodatna intervencija nakon endoskopske dezintegracije kamena uretera u našoj seriji bila je plasman ureteralnog ili *double J* katetera – kod 28,2% bolesnika što se slaže i sa podacima iz literature po kojima se ova procedura nakon endoskopske dezintegracije izvodi znatno češće – po Hammada¹⁶ čak kod 41% bolesnika, naročito nakon tretmana kamena proksimalnog uretera¹⁷. Ipak, plasman *double J* katetera zahteva i njegov depasman što predstavlja neugodnost za bolesnika¹⁶, pa ovu intervenciju, prema našem iskustvu, kad je to moguće treba, zameniti postavljenjem običnog ureteralnog katetera 24 ili 48 časova nakon intervencije.

Najčešći razlog izvođenja dodatnih procedura nakon endoskopskog tretmana jeste retrogradna migracija kamena iz uretera u bubreg Terai i sar.¹⁸ navode njenu zastupljenost kod čak 60% bolesnika, a znatno se ređe javlja kao kompli-

kacija ureteroskopije¹⁹, što je u skladu i sa našim iskustvom. Retrogradna migracija fragmenata kamena može se sprečiti hvatanjem kamena u korpu Dormia sonde ili uz pomoć „Lithovac master“ sistema²⁰, a, takođe, se ređe zapaža pri korišćenju tanjih ureteroskopa²¹. Pregledom literature može se uočiti da retrogradna migracija fragmenata kamena pri endoskopskom tretmanu, uz dodatnu primenu ESWL predstavlja jednu od opcija u lečenju kamena proksimalnog uretera, te da je podrška ESWL endoskopskom lečenju bazična^{20, 22, 23}. Uostalom, Marberger i sar. su još 1992. naglasili su da ESWL i endoskopska dezintegracija kamena u ureteru nisu konkurentne, već komplementarne metode, tj. da se u slučaju delimičnog uspeha ili neuspeha jedne, lečenje može dovršiti drugom metodom⁹. Dodatna ESWL fragmenata reponiranih u bubreg pri dezintegraciji Lithoclast-om prema podacima iz naše serije morala je da se izvede kod devet (6,5%) bolesnika. Lee i sar.¹⁵ navode da bi endoskopska dezintegracija trebalo da bude primarna kod krupnog inklavisanog kamena, čak i u slučaju lumbalne lokalizacije.

Troškovi lečenja, takođe, mogu imati uticaj na izbor primarnog pristupa kamenu uretera. Na troškove jedne terapijske metode ne utiču samo cena nabavke aparata i prateće opreme, već i troškovi lečenja komplikacija i primene dodatnih intervencija i seansi¹¹. Tako su Grasso i sar.²⁴ uporedili troškove endoskopskog tretmana i ESWL kamena uretera. Iako je cena seansi ESWL i endoskopske metode bila slična, troškovi ESWL, zbog statistički visoko značajno češćih dodatnih intervencija (čak 31% prema 3%), bili su neuporedivo veći.

Zaključak

Endoskopska dezintegracija kamena uretera u odnosu na efikasnost i učestalost dodatnih intervencija, može se smatrati primarnom terapijskom opcijom kod svakog, a pogotovu inklavisanog kamena distalnog, pre svega ilijačnog uretera i kod kamena lumbalnog uretera krupnijeg od 100 mm². Iako nema statistički značajne razlike u efikasnosti, ESWL u odnosu na endoskopsku metodu, može se smatrati primarnom opcijom lečenja kamena lumbalnog uretera, izuzev kamena krupnijeg od 100 mm² koji treba primarno tretirati endoskopski, zbog ređeg izvođenja dodatnih intervencija.

L I T E R A T U R A

1. Hesse A, Tiselius HG, Jabnen A. Preface to the first and second edition. In: Hesse A, Tiselius HG, Jabnen A, editors. Urinary stones: diagnosis, treatment and prevention of recurrence. 2nd ed. Basel: Karger; 2002. p. 8–9.
2. Marković V. Ureterolithiasis. In: Davidović M. editor. Urology – surgery of urinary. Belgrade: Službeni list SRJ; 1997. p. 679–91. (Serbian)
3. Netto Júnior N, Claro JF, Ferreira U, Lemos GC. Lumbar ureteric stones: which is the best treatment? Urology 1991; 38(5): 443–6.
4. Zanetti G, Seveso M, Montanari E, Guarneri A, Rovera F, Trinchieri A. Extracorporeal shock wave lithotripsy in the treatment of ureteral lithiasis: methodological controversies and therapeutic efficacy. Arch Ital Urol Androl 1996; 68(4): 277–82.
5. Miján Ortiz JL, Gutiérrez Tejero F, López Carmona F, Noguera Ocaña M, Arrabal Martín M, Zuluaga Gómez A. Distal ureteral lithiasis. ESWL versus ambulatory URS. Arch Esp Urol 2001; 54(9): 983–7. (Spanish)
6. Kasmaoui EH, Ghadouane M, Jira H, Alami M, Oubbi Y, Abbar M. Treatment of ureteral calculi with rigid ureteroscopy. Report of 67 cases. Ann Urol (Paris) 2001; 35(4): 207–9. (French)
7. Park H, Park M, Park T. Two-year experience with ureteral stones: extracorporeal shockwave lithotripsy v ureteroscopic manipulation. J Endourol 1998; 12(6): 501–4.

8. *Ghalayini IF, Al-Ghazgi MA, Khader YS.* Extracorporeal shock-wave lithotripsy versus ureteroscopy for distal ureteric calculi: efficacy and patient satisfaction. *Int Braz J Urol* 2006; 32(6): 656–64.
9. *Radulović S.* Ureteral stone: different lithotripsy modalities in ureteral stone treatment [thesis]. Belgrade: School of Medicine; 2006. (Serbian)
10. *Denstedt JD, Razvi HA, Rowe E, Grignon DJ, Eberwein PM.* Investigation of the tissue effects of a new device for intracorporeal lithotripsy – the Swiss Lithoclast. *J Urol* 1995; 153(2): 535–7.
11. *Zheng W, Beiko DT, Segura JW, Preminger GM, Albala DM, Denstedt JD.* Urinary calculi in aviation pilots: what is the best therapeutic approach? *J Urol* 2002; 168(4 Pt 1): 1341–3.
12. *Farsi HM, Mosli HA, Alzimaity M, Babnassay AA, Ibrahim MA.* In situ extracorporeal shock wave lithotripsy for primary ureteric calculi. *Urology* 1994; 43(6): 776–81.
13. *Dretler SP, Weinstein A.* A modified algorithm for the management of ureteral calculi: 100 consecutive cases. *J Urol* 1988; 140(4): 732–6.
14. *Ansari MS, Gupta NP, Seth A, Hemal AK, Dogra PN, Singh TP.* Stone fragility: its therapeutic implications in shock wave lithotripsy of upper urinary tract stones. *Int Urol Nephrol* 2003; 35(3): 387–92.
15. *Lee YH, Tsai JY, Jiaan BP, Wu T, Yu CC.* Prospective randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopic lithotripsy for management of large upper third ureteral stones. *Urology* 2006; 67(3): 480–4.
16. *Hammad AM.* Optimal minimally invasive treatment of ureterolithiasis. *Braz J Urol* 2001; 27(2): 128–32.
17. *Stewart GD, Bariol SV, Moussa SA, Smith G, Tolley DA.* Matched pair analysis of ureteroscopy vs. shock wave lithotripsy for the treatment of upper ureteric calculi. *Int J Clin Pract* 2007; 61(5): 784–8.
18. *Terai A, Takenuchi H, Terachi T, Kawakita M, Okada Y, Yoshida H, et al.* Intracorporeal lithotripsy with the Swiss Lithoclast. *Int J Urol* 1996; 3(3): 184–6.
19. *Martin X, Ndoye A, Konan PG, Feitosa Tajra LC, Gelet A, Dawabra M, et al.* Hazards of lumbar ureteroscopy: apropos of 4 cases of avulsion of the ureter. *Prog Urol* 1998; 8(3): 358–62. (French)
20. *Delvecchio FC, Kuo RL, Preminger GM.* Clinical efficacy of combined lithoclast and lithovac stone removal during ureteroscopy. *J Urol* 2000; 164(1): 40–2.
21. *Leidi GL, Berti GL, Canclini L, Giola V, Maccaroni A, Raimoldi A, et al.* Ureteroscopy and stone lithotripsy with lithoclast: personal experience. *Arch Ital Urol Androl* 1997; 69(3): 181–3.
22. *Moyano Calvo JL, Huesa Martínez I, Ramírez Mendoza A, Dávalos Casanova G, Aparcero Rodríguez E, Morales López A, et al.* Ambulatory ureteroscopy and pneumatic lithotripsy. Our experience after 1803 ureteral stones. *Arch Esp Urol* 2004; 57(5): 539–44. (Spanish)
23. *Yingbao S, Linhui W, Songxi Q, Guoqiang L, Chuanliang X, Xu G, et al.* Treatment of urinary calculi with ureteroscopy and Swiss lithoclast pneumatic lithotripter: report of 150 cases. *J Endourol* 2000; 14(3): 281–3.
24. *Grasso M, Beagbler M, Loisesides P.* The case for primary endoscopic management of upper urinary tract calculi: II. Cost and outcome assessment of 112 primary ureteral calculi. *Urology* 1995; 45(3): 372–6.

Rad je primljen 9. V 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. Штампана 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.



Rezultati hirurškog lečenja ezotropija kod dece i omladine

Outcomes of ophthalmologic surgical procedures of esotropia in children and adolescents

Tamara Kljaković-Avramović, Miroslav Vukosavljević, Siniša Avramović

Vojnomedicinska akademija, Klinika za očne bolesti, Beograd

Apstrakt

Uvod/Cilj. Ezotropija je najčešći manifestni oblik strabizma koji često prate anomalije refrakcije i ambliopija. Cilj rada bio je da se prikažu rezultati hirurškog lečenja ezotropija kod dece i omladine. **Metode.** U periodu od 01.01.2006. do 01.02.2007. u Klinici za očne bolesti Vojnomedicinske akademije operisano je 25 bolesnika sa ezotropijom (34 oka) sa prethodno korigovanom refrakcionom anomalijom i tretmanom ambliopije. Bolesnici su bili starosti od 4 do 19 godina. Svima je urađen kompletan oftalmološki i ortoptički pregled pre, kao i jedan, tri i šest meseci nakon operacije. Svi bolesnici operisani su u opštoj anesteziji. Od ukupnog broja bolesnika devet je imalo operativni zahvat na oba oka, a 16 bolesnika na jednom oku, koje je bilo ambliopno ili je češće pokazivalo ezodevijaciju. Kod devet bolesnika urađena je retropozicija unutrašnjeg pravog mišića, kod dva bolesnika mioktomija spoljašnjeg pravog mišića, a kombinacija retropozicije i mioktomije kod 14 bolesnika. Prema veličini preoperativnog ugla na daljinu bolesnici su bili podeljeni u tri grupe i tako praćeni i postoperativno. Ugao devijacije na daljinu u grupi I bio je od 18 do 25 PD, u grupi II od 26 do 35 PD, a u grupi III od 36 do 60 PD. **Rezultati.** Najbrojnija grupa I od 12 bolesnika (48%) nakon mesec dana od operacije imala je smanjenje ugla od 55,58%, nakon tri meseca 63,25%, a nakon šest meseci 63,92%. Grupa II od osam bolesnika (32%) nakon mesec dana od operacije imala je smanjenje ugla od 70,75%, nakon tri meseca 76,00% i nakon šest meseci 79,12%. Grupa III od pet bolesnika (20%) nakon mesec dana od operacije imala je smanjenje ugla od 72,20%, nakon tri meseca 79,20% i nakon šest meseci 80,12%. **Zaključak.** Postoperativno, najbolje rezultate nakon jednog, tri i šest meseci dobili smo u grupi bolesnika sa najvećim uglom ezodevijacije na daljinu, koji je rešen operativnim zahvatom na oba oka. Pravovremeno hirurško lečenje, važan je uslov za razvijanje i održavanje elemenata binokularnog vida operisanih bolesnika.

Ključne reči:

ezotropija; hirurgija, oftalmološka, procedure; deca; adolescenti; lečenje, ishod.

Abstract

Background/Aim. Esotropia is the most common manifestation form of strabism accompanied by refraction deviations and amblyopia. The aim of this prospective study was to present the outcomes of surgical treatment of esotropia in children and adolescents. **Methods.** Within the period from January 1st 2006 to February 1st 2007 at the Clinic for Ophthalmology, Military Medical Academy, Belgrade a total of 25 patients with esotropia (34 eyes) and previously corrected refraction anomaly and treated amblyopia were operated on. The patients were 4-19-year of age. All of the patients were submitted to a complete ophthalmologic and orthoptic examination prior to the surgery, and a month, three months and six months after the surgery. The surgery was performed under general anesthesia. Out of the total number of the patients nine were operated on both eyes, while 16 patients on one eye with amblyopia or frequent esodeviation. Nine patients were submitted to retroposition of the inner straight muscle, two to myectomy of the outer straight muscle, while in 14 of the patients a combination of retroposition and myectomy was performed. The patients were divided into three groups according to the preoperative angle at the distance and followed-up accordingly after the surgery. Deviation angle at the distance in the group I was 18–25 DP, in the group II 26–35 PD, while in the group III it was 36–60 PD. **Results.** The most numerous, group I (12 patients; 48%), a month following the surgery showed angle reduction by 55.58%, after three months 63.25%, and after six months 63.92%. The group II consisted of 8 patients (32%) showed angle reduction by 70.75% a month following the surgery, by 76% after three months, and by 79.12% after six months. The group III (5 patients; 20%) showed angle reduction by 72.20% a month following the surgery, 79.20 after three months, and 80.12% after six months following the surgery. **Conclusion.** The best postoperative outcomes after a month, three and six months were obtained in the group of patients with the highest esodeviation angle at the distance solved by the surgery on both eyes. Timely surgical treatment befell into major precondition for developing and maintaining the elements of binocular vision in the operated on patients.

Key words:

esotropia; ophthalmologic surgical procedures; child; adolescent; treatment outcome.

Uvod

Ezotropija je najčešći manifestni oblik devijacije očnih osovina. Konkomitantna ezotropija je neparalitična manifestna devijacija očnih osovina prema unutra, praćena poremećajem binokularnog vida. Ugao devijacije jednak je u svim pravcima pogleda, nezavisno kojim okom se fiksira objekat. Često je udružen sa anomalijama refrakcije i ambliopijom kod dece.

Konkomitantna ezotropija ima vrlo raznovrsnu etiologiju. Ansons i Davis¹ klasifikacija definiše šest grupa ezotropija: primarne, akomodativne, neakomodativne, konsekvativne, sekundarne i rezidualne. Konkomitantna ezotropija počinje kao intermitentna devijacija sa dobrim potencijalom za binokularni vid. Ukoliko se dobro koriguje anomalija refrakcije i rano sprovede tretman ambliopije, dalji tok strabizma zavisiće od neakomodativne komponente i potencijala binokularnog vida.

Akomodativna ezotropija nastaje kao rezultat nekorigovane hipermetropije visokog indeksa odnos akomodativne konvergenције i akomodacije (AC/A) ili kombinacije obe komponente. Visoka hipermetropija, indeks AC/A > 4, mala divergentna amplituda fuzije i stalno zamagljen vid bolesnika utiču na manifestaciju ovog strabizma¹. Refraktivna akomodativna ezotropija ima binokularni vid i na blizinu i na daljinu sa punom korekcijom obostrane hipermetropije. Godine 1971. Dyer je naveo podatke o izuzetno retkom operativnom rešavanju istih. Nerefraktivna akomodativna ezotropija često ima indeks AC/A = 8, pa je ugao devijacije na blizinu veći od +20 prizma dioptrija (PD). Operativno lečenje sprovodi se, ako konzervativna terapija nema efekta¹.

Parcijalna akomodativna ezotropija ima neakomodativnu komponentu, koja se manifestuje uglom ezodevijacije i na blizinu i na daljinu. Uz punu hipermetropnu korekciju, hirurģija rešava rezidualnu ezotropiju veću od 10 PD¹. Visok indeks AC/A uslovljava postoperativno nošenje bifokalnih naočara zbog ekscesa konvergencije.

Neakomodativna ezotropija konstantnog tipa prema podeli koju su izvršili Ansons i Davis¹ ima pet grupa: infantilna ezotropija, stečena neakomodativna ezotropija, ezotropija sa miopijom, nistagmus blokiranje sindrom I mikroezotropija.

Infantilna ezotropija obuhvata najmlađu populaciju bolesnika, do godinu dana starosti, sa uglom devijacije > +40 PD, sa ambliopijom i udruženim motornim fenomenima (hiperfunkcija gornjih kosih mišića, latentni nistagmus ili disocirana vertikalna devijacija) kod 50% slučajeva, sa umereanom limitacijom u abdukciji, bez znakova pareze spoljašnjih mišića. Godine 1978. Dankner i sar. istakli su da je cilj hirurģije mala postoperativna ezotropija od 5–10 PD¹. Tolerantnost za rezidualnu ezotropiju iznosi 8–10 PD.

Stečena neakomodativna ezotropija nastaje kod dece od 2. do 8. godine, a može da se javi i kod odraslih. Većina bolesnika su emetropi, retko miopi. Intermitentna forma prelazi u konstantnu sa velikim uglom devijacije. Normalna motorna i senzorna fuzija prate normalnu retinokorteksnu korespondenciju (NRK). Prisutne su diplopije nakon kratkotrajne unilateralne okluzije, dok je obostrana abdukcija ured-

na. U preoperativnoj pripremi bolesnici su nosili korekciju prizmama.

Nistagmus blokiranje sindrom je horizontalni, kongenitalni nistagmus koji se pojačava kad je oko u abdukciji, a blokira kad je oko u adukciji. Ezotropija je monokularna, ambliopna, varijabilna, licem okrenutim na stranu oka koje fiksira. Prognoza postoperativnog zahvata je nepredvidiva.

Godine 1968. Lang opisuje mikrostrabizam kao unilateralni strabizam sa očuvanim binokularnim vidom, čiji ugao manifestne devijacije ne prelazi 10 PD. Strabizmično oko ima smanjenu oštrinu vida usled anizotropije i parafoveolnu fiksaciju, koja rezultuje foveolnim skotomom supresije. Motorna i senzorna fuzija su sa anomalnom retinokorteksnom korespondencijom (ARK) i niskim stepenom stereovida. Operativno lečenje nije indikovano.

Metode

U periodu od 01.01.2006. do 01.02.2007. u Klinici za očne bolesti Vojnomedicinske akademije operisano je 25 bolesnika sa ezotropijom (34 oka) sa predhodno korigovanim anomalijom refrakcije i tretmanom ambliopije. Bolesnici su bili stari 4–19 godina. Svima je urađen refrakcioni status u cikloplegiji, kompletan oftalmološki pregled i ortoptički pregled i to pre operacije, kao i jedan, tri i šest meseci nakon operacije. Svi bolesnici su operisani u opštoj anesteziji, operativnom tehnikom retropozicije unutrašnjeg pravog mišića, miektomije spoljašnjeg pravog mišića ili kombinacijom retropozicije i miektomije. Urađena klinička studija bila je prospektivnog tipa.

Od ukupno 25 bolesnika, 10 bolesnika je bilo sa infantilnom ezotropijom, osam bolesnika sa stečenom ezotropijom, pet bolesnika sa monokularnom ezotropijom ambliopnog oka i samo dva bolesnika sa parcijalno akomodativnom ezotropijom. Grupa od devet bolesnika imala je operativni zahvat na oba oka, a grupa od 16 bolesnika operativni zahvat na jednom oku koje pokazuje češću ezodevijaciju potvrđenu Bagolini i Wort testom ili na ambliopnom oku. Retropozicija jednog unutrašnjeg pravog mišića urađena je kod tri bolesnika, obostrana retropozicija unutrašnjih pravih mišića kod šest, miektomija jednog spoljašnjeg pravog mišića kod dva i kombinacija retropozicije unutrašnjeg i miektomija spoljašnjeg pravog mišića kod najveće grupe od 14 bolesnika.

Prema veličini preoperativnog ugla devijacije na daljinu bolesnici su bili podeljeni u tri grupe i tako praćeni i postoperativno. Ugao devijacije na daljinu u grupi I bio je 18–25 PD, u grupi II 26–35 PD, a u grupi III 36–60 PD (tabela 1).

Rezultati

Najbrojnija, grupa I od 12 bolesnika (48%), nakon mesec dana od operacije imala je smanjenje ugla od 55,58%, nakon tri meseca 63,25%, a nakon šest meseci 63,92%. Grupa II od osam bolesnika (32%) nakon mesec dana od operacije imala je smanjenje ugla od 70,75%, nakon tri meseca 76,00% i nakon šest meseci 79,12%. Grupa III od pet bolesnika (20%) nakon mesec dana od operacije imala je smanje-

nje ugla od 72,20%, nakon tri meseca 79,20% i nakon šest meseci 80,12% (tabela 2).

Tabela 1

Podela bolesnika prema veličini preoperativnog ugla devijacije na 6 m

Grupe bolesnika	Broj bolesnika (%)	Ugao devijacije na daljinu (PD)
I	12 (48)	18 – 25
II	8 (32)	26 – 35
III	5 (20)	36 – 60
Ukupno	25 (100)	

PD – prizma dioptrija

Tabela 2

Smanjenje ugla devijacija na daljinu (%) tokom šest meseci posle operacije

Grupa bolesnika (preoperativni ugao devijacije na daljinu u PD)	Meseci posle operacije		
	1	3	6
I (18–25)	55,58	63,25	63,92
II (26–35)	70,75	76,00	79,12
III (36–60)	72,20	79,20	80,12

Kombinovana operacija retropozicije unutrašnjeg pravog mišića i miektomije spoljašnjeg pravog mišića urađena je kod 56% bolesnika. Obostrana retropozicija unutrašnjih pravih mišića izvršena je kod 24% bolesnika. U grupi od 12% bolesnika urađena je retropozicija jednog unutrašnjeg pravog mišića, dok je miektomija jednog spoljašnjeg pravog mišića izvršena kod 8% bolesnika.

Na slici 1 prikazan je bolesnik sa infantilnom ezotropijom pre i tri meseca posle operacije, a na slici 2 bolesnica sa parcijalnom akomodativnom ezotropijom pre i mesec dana posle operacije.

Diskusija

Najbrojnija grupa od 10 bolesnika imala je infantilnu ezotropiju, koju su приметili roditelji dece u prvim mesecima života. Postojao bi visoki faktor rizika za ambliopiju i nedostatak binokularnog vida, ukoliko se ne bi pristupilo hirurškom lečenju ezodevijacije. Pri pregledu dece ima tehničkih problema pri ustanovljavanju stabilnog ugla ezodevijacije. Varijacije ugla između dva pregleda mogu biti > 10 PD². Lueder i Galli³ tvrde da ne postoji razlika u ishodu operativnog lečenja dece sa ezotropijom čiji je ugao ezodevijacije na blizinu bio stabilan i dece čiji je ugao rastao preoperativno. Postavljenu indikaciju za ranu hiruršku intervenciju ne bi trebalo odlagati zato što ugao devijacije nije stabilan.



Sl. 1 – Prikaz infantilne ezotropije pre i tri meseca nakon operacije



Sl. 2 – Prikaz parcijalne akomodativne ezotropije pre i mesec dana nakon operacije

Vasseneix i sar.⁴ uradili su studiju na uzorku od 37 dece sa infantilnom ezotropijom, podeljenom u dve grupe: grupa I, prosečene starosti dece od 24 meseca i grupa II prosečne starosti od 56 meseci. Brojnost grupa bila je gotovo identična. Elementi motorne fuzije postoperativno bili su odlični u obe grupe sa uspešnošću u grupi I kod 52,6%, a u grupi II kod 83,3% bolesnika. Senzorna fuzija nije imala tako dobre rezultate. Postoperativno, registrovana je u grupi I kod 31,5% bolesnika, a u grupi II kod 38,9% bolesnika. Ovom studijom granica prerane hirurgije kod dece pomerena je ispod 24 meseca starosti, u cilju postizanja boljih od gore navedenih rezultata u senzornoj fuziji. Bolesnici sa infantilnom ezotropijom operisani u našoj klinici bili su uzrasta od 38 meseci do osam godina. Na kontrolnom pregledu tri meseca nakon operacije imali su uspešnost od 90% u motornoj fuziji, ako je kao uspeh postavljen rezidualni ugao na daljinu manji od 12 PD.

Kushner i Fisher⁵ pratili su u petogodišnjem periodu binokularni vid kod bolesnika sa infantilnom ezotropijom nakon operacije. Grupa od 118 bolesnika podeljena je prema rezidualnom uglu devijacije šest meseci postoperativno, na tri grupe: grupa I – ortotropija, grupa II – ezotropija do 8 PD i grupa III – egzotropija do 8 PD. Ortotropija ima neosporno najbolji uspeh u binokularnom vidu, a ezotropija malog ugla je u prednosti u odnosu na egzotropiju malog ugla. Kontrolni pregled šest meseci posle operacije pokazao je da 70% naših bolesnika ima rezidualnu ezotropiju do 8 PD, a da preostalih 30% bolesnika ima ugao > 8 PD (prosečna vrednost 10 PD).

Lam i sar.⁶ navode da je hirurgija izvršena kod dece pre završetka ambliopne terapije sigurna i uspešna, ako se ista nastavi i postoperativno. Kod 10,6% bolesnika nakon hirurgije došlo je da reverzibilne ambliopije i dalji tretman nije bio potreban.

Pri hirurškom rešavanju infantilne ezotropije primenjuje se operativna tehnika bilateralne retropozicije unutrašnjih pravih mišića. Keskinbora i Pulur⁷ navode da je stopa uspeha u ovom operativnom aktu gotovo 50%. Ova metoda je brža, jednostavnija i manje traumatična nego operativni zahvat na tri ili četiri mišića. Postavlja se pitanje neophodnosti dodatnog operativnog zahvata na spoljašnjem pravom mišiću i donjem kosom mišiću, da bi se održali rezultati operisane devijacije u dužem periodu.

Nasuprot starijoj deci i odraslima, hirurško rešavanje infantilne ezotropije kod dece mlađe od dve godine mora da bude jako dozirano. Minkoff i Donahue⁸ ističu da hirurgija na tri mišića, tj. operativna tehnika obostrane retropozicije unutrašnjih mišića i miektomija jednog spoljašnjeg mišića dovode do visoke stope hiperkorekcije. Kod 50% naših bolesnika sa infantilnom ezotropijom urađena je obostrana retropozicija unutrašnjih pravih mišića, kod 20% bolesnika urađena je kombinacija retropozicije unutrašnjeg pravog mišića i miektomija spoljašnjeg pravog mišića na jednom oku, a u grupi od 30% bolesnika ezotropija je rešena u dva operativna akta i to primarno obostrana retropozicija unutrašnjih pravih mišića, a sekundarno dodatna miektomija spoljašnjeg pravog mišića jednog oka.

Hirurgija se primenjuje i u rešavanju neakomodativne komponente parcijalne akomodativne ezotropije. Kushner⁹ tvrdi da su hirurške hiperkorekcije kod bolesnika sa akomodativnom ezotropijom i korekcijom većom od +2,5 dioptrije sfere (Dsph) ireverzibilne nakon postoperativne redukcije hipermetropne korekcije. Arnoldi¹⁰ prikazuje hiperkorekciju ove ezotropije u vidu konsekutivne egzotropije. Cilj je da se mere standardne hirurgije smanje. U slučaju visoke hipermetropije, ambliopije i dužeg trajanja ezotropije Koc i sar.¹¹ predlažu primarno tretman ambliopije, koji vremenom smanjuje neakomodativnu komponentu devijacije i smanjuje neophodnost hirurškog rešavanja. Studija Chun i sar.¹² ukazuje na značajnu redukciju ugla devijacije u periodu od dve godine nakon terapije okluzijom. Hirurgijom se izuzetno dobro rešava preostali ugao na blizinu. Kushner¹³ je u petnaestogodišnjem periodu pratio stereovid operisanih bolesnika. Visok stepen stereovida od 40 sec imalo je 21,05% bolesnika, a 60–400 sec čak 42,10% bolesnika. To ukazuje na najviši stepen binokularnosti. U našem radu samo 2 bolesnika su imala hipermetropiju višu od +2,5 Dsph, pa je tretman ambliopije okluzijom sproveden u periodu od devet meseci. Primenjena operativna tehnika bila je obostrana retropozicija unutrašnjih pravih mišića. Stereovid jednog bolesnika šest meseci posle operacije bio je 400 sec (Lung II stereotest), a drugi bolesnik nije došao na kontrolu.

Značajna korelacija postoji između senzorne fuzije operisanih bolesnika sa stečenom ezotropijom i vremena trajanja strabizma, starosnog doba u kome je urađena hirurgija i rezidualnog ugla devijacije. Kassem i Elhilali¹⁴ potvrđuju da rana hirurgija i uklanjanje devijacije dovode do postizanja fuzije i stereovida.

Grupa od četiri bolesnika imala je monokularnu ezotropiju sa visokim stepenom ambliopije sa oštrinom vida manjom od 0,20. Duboka monokularna ambliopija poticala je od kongenitalne hipoplazije optičkog nerva kod dva bolesnika od kojih je jedan imao i nistagmus, a druga dva imala su visoki miopni astigmatizam praćen anizotropijom. Kod ovih bolesnika urađena je estetska operacija strabizma. Na ambliopnom oku izvršena je kombinovana operativna tehnika retropozicije unutrašnjeg pravog mišića i miektomije spoljašnjeg pravog mišića.

Zaključak

Pravovremeno hirurško lečenje važan je uslov za razvijanje i održavanje elemenata binokularnog vida operisanih bolesnika. Postoperativno, najbolji rezultati nakon jednog, tri i šest meseci dobijeni su u grupi bolesnika sa najvećim uglom ezodevijacije na daljinu, koji je rešen operativnim zahvatom na oba oka. Veliki ugao ezotropije trebalo bi korigovati sukcesivno u dva operativna akta, da ne bi došlo do hiperkorekcije i narušavanja elemenata binokularnog vida.

L I T E R A T U R A

1. *Ansons Am, Davis H.* Diagnosis and management of ocular motility disorders. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 2001.
2. *Birch EE, Felius J, Stager DR Sr, Weakley DR Jr, Bosworth RG.* Pre-operative stability of infantile esotropia and post-operative outcome. *Am J Ophthalmol* 2004; 138(6): 1003–9.
3. *Lueder GT, Galli ML.* Effect of preoperative stability of alignment on outcome of strabismus surgery for infantile esotropia. *J AAPOS* 2008; 12(1): 66–8.
4. *Vasseneix C, Retout A, Ducrotte D, Brasseur G.* Infantile esotropia: comparison of surgery results when the intervention takes place before or after 30 months of age. *J Fr Ophtalmol* 2005; 28(7): 743–8. (French)
5. *Kushner BJ, Fisher M.* Is alignment within 8 prism diopters of orthotropia a successful outcome for infantile esotropia surgery? *Arch Ophthalmol* 1996; 114(2): 176–80.
6. *Lam GC, Repka MX, Guyton DL.* Timing of amblyopia therapy relative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1993; 100(12): 1751–6.
7. *Keskinbora KH, Pulur NK.* Long-term results of bilateral medial rectus recession for congenital esotropia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2004; 41(6): 351–5.
8. *Minkoff OV, Donahue SP.* Three-muscle surgery for infantile esotropia in children younger than age 2 years. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2005; 42(3): 144–8.
9. *Kushner BJ.* Partly accommodative esotropia. Should you overcorrect and cut the plus? *Arch Ophthalmol* 1995; 113(12): 1530–4.
10. *Arnoldi K.* Long-term surgical outcome of partially accommodative esotropia. *Am Orthopt J* 2002; 52(1): 75–84.
11. *Koc F, Ozal H, Yasar H, Firat E.* Resolution in partially accommodative esotropia during occlusion treatment for amblyopia. *Eye* 2006; 20(3): 325–8.
12. *Chun BY, Kwon SJ, Chae SH, Kwon JY.* Reduction of deviation angle during occlusion therapy: in partially accommodative esotropia with moderate amblyopia. *Korean J Ophthalmol* 2007; 21(3): 159–62.
13. *Kushner BJ.* Fifteen-year outcome of surgery for the near angle in patients with accommodative esotropia and a high accommodative convergence to accommodation ratio. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(8): 1150–3.
14. *Kassem RR, Elbilali HM.* Factors affecting sensory functions after successful postoperative ocular alignment of acquired esotropia. *J AAPOS* 2006; 10(2): 112–6.

Rad je primljen 8. IV 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. Штампа се на српском и енглеском језику. Часопис излази већ 75 година, а непрекидно од 1944. године до сада. Једини је часопис у земљи који излази месечно (12 бројева), на око 100 страна А4 формата, а повремено се објављују и тематски додаци (суплементи). Путем размене или претплате ВСП се шаље у 23 земље света. Радове објављене у ВСП-у индексирају: *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



Grejvs-Bazedovljeva bolest i potencijalni faktori rizika

Graves-Basedow disease and potential risk factors

Dušica Živanović*, Sandra Šipetić†, Marina Stamenković-Radak‡,
Jelena Milašin§

Zdravstveni centar Čuprija, *Odeljenje ginekologije i akušerstva, Čuprija;
Medicinski fakultet, †Institut za epidemiologiju, Beograd; ‡Biološki fakultet, Beograd;
Stomatološki fakultet, §Institut za biologiju i humanu genetiku, Beograd

Apstrakt

Uvod/Cilj. Grejvs-Bazedovljeva bolest nastaje kao rezultat interakcije između genetičkih faktora i faktora sredine. Cilj ovog rada bio je da se ispita prisustvo faktora rizika koji mogu da utiču na nastajanje Grejvs-Bazedovljeve bolesti kod populacije Pomoravskog okruga, kao i da se ispita da li postoji razlika u prisutnim faktorima rizika između obolelih od Grejvs-Bazedovljeve bolesti sa i bez pozitivne porodične anamneze ovog oboljenja. **Metode.** U studiju je bilo uključeno 350 osoba Pomoravskog okruga, od kojih je 132 bilo sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću i 130 zdravih osoba, za koje je utvrđeno da nemaju endokrinološko oboljenje. U cilju procene izloženosti potencijalnim faktorima rizika od nastajanja Grejvs-Bazedovljeve bolesti koristili smo upitnik koji je sadržavao pitanja koja su se odnosila na demografske karakteristike, pušenje, stres, izloženost hemijskim i fizičkim agensima na poslu i prisustvo pozitivne porodične anamneze Grejvs-Bazedovljeve bolesti za period pre dijagnostikovanja oboljenja. **Rezultati.** Osobe sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću, u poređenju sa osobama bez Grejvs-Bazedovljeve bolesti, značajno češće bile su: starijeg uzrasta (50 i više godina) ($p = 0,020$), izložene stresu ($p = 0,024$) i fizičkim agensima na poslu ($p = 0,031$), sa pozitivnom porodičnom anamnezom Grejvs-Bazedovljeve bolesti i sa većim brojem prvo- i drugostepenih srodnika sa istim oboljenjem ($p = 0,000$). Oboleli od Grejvs-Bazedovljeve bolesti sa pozitivnom porodičnom anamnezom, nisu se statistički značajno razlikovali po izloženosti potencijalnim faktorima rizika u odnosu na obolele osobe bez pozitivne porodične anamneze Grejvs-Bazedovljeve bolesti, sem što su značajno češće u ovoj grupi bile žene ($p = 0,000$). **Zaključak.** Pol, uzrast, pozitivna porodična anamneza Grejvs-Bazedovljeve bolesti i izloženost fizičkim agensima identifikovani su kao potencijalni faktori rizika od Grejvs-Bazedovljeve bolesti. Različiti faktori rizika verovatno su odgovorni za nastanak Grejvs-Bazedovljeve bolesti kod obolelih osoba sa i bez pozitivne porodične istorije ovog oboljenja.

Ključne reči:
gušavost, egzoftalmička; faktori rizika; zdravlje,
porodično; srbija.

Abstract

Background/Aim. Graves-Basedow disease is a common multifactorial genetic syndrome, which is determined by several genes and environmental factors. The aim of the present study was to investigate the presence of risk factors for developing Graves-Basedow disease between the groups of individuals with and without Graves-Basedow disease, and to compare the presence of risk factors between the affected individuals with or without positive family history for Graves-Basedow disease. **Methods.** This cross-sectional study was conducted in Čuprija (central Serbia) during a period from December 2001 to April 2002. The case group comprised 132 individuals diagnosed with Graves-Basedow disease. The control group comprised 130 subjects without any of endocrine diseases. All participants were interviewed at the Medical Center Čuprija using structural questionnaire. Data were collected on basic demographic characteristics, exposure to various chemical and physical agents, stress, smoking and family history of Graves-Basedow disease. In statistical analysis chi-square test was used. **Results.** The individuals with Graves-Basedow disease were statistically significantly older (above 50) ($p = 0.020$), exposed to stress ($p = 0.024$) and to physical agents ($p = 0.031$), and had significantly ($p = 0.000$) more relatives with Graves-Basedow disease than those without the disease. Among the affected individuals with positive family history of Graves-Basedow disease the number of women was significantly higher ($p = 0.000$), than the affected individuals without positive family history of Graves-Basedow disease. **Conclusion.** In our study, as in many other, gender, age, positive family history of Graves-Basedow disease and exposure to physical agents were identified as potential risk factors for the increased incidence of Graves-Basedow disease. Different risk factors are probably responsible for developing Graves-Basedow disease among the affected individuals with or without positive family history of Graves-Basedow disease.

Key words:
graves disease; risk factors; family health;
yugoslavia.

Uvod

Grejvs-Bazedovljeva bolest jedno je od najčešćih autoimunskih i endokrinoloških oboljenja. Predstavlja kosmopolitsko oboljenje čija je zastupljenost oko 1%^{1,2}. Posebno je često prisutna u područjima bogatim jodom, gde pogađa 4,6% žena i 1,1% muškaraca³.

Grejvs-Bazedovljeva bolest nastaje kao rezultat interakcije genetičkih i faktora spoljne sredine koji dovode do auto-reaktivacije T- i B- ćelija na receptore tireocita⁴⁻⁶. Na značaj genetičkih faktora u nastanku Grejvs-Bazedovljeve bolesti ukazuje familijarna agregacija obolelih^{7,8}. Osobe sa pozitivnom porodičnom anamnezom imaju četiri puta veći rizik da i same obole⁷. Takođe, veći rizik postoji među osobama čiji srodnici prvog stepena imaju ovo oboljenje i/ili neku drugu autoimunsku bolest tireoideje⁹.

Nekonzistentni rezultati postoje za vezu između ovog oboljenja i drugih faktora, kao što su bračni i socijalni status,

U cilju procene izloženosti potencijalnim faktorima rizika od nastajanja Grejvs-Bazedovljeve bolesti koristili smo upitnik koji je sadržao pitanja koja su se odnosila na demografske karakteristike obolelih (pol, uzrast, mesto stanovanja, stepen stručne sprema, zanimanje), pušenje, stres, izloženost hemijskim i fizičkim agensima na poslu i prisustvo pozitivne porodične anamneze Grejvs-Bazedovljeve bolesti za period pre dijagnostikovanja oboljenja.

Statistička značajnost razlika u izloženosti potencijalnim faktorima rizika između osoba sa i bez Grejvs-Bazedovljeve bolesti testirana je χ^2 testom.

Rezultati

U tabeli 1 prikazana je distribucija osoba sa i bez Grejvs-Bazedovljeve bolesti (dalje u tekstu osobe sa i bez Grejvs-ove bolesti) u odnosu na pol i uzrast. Između posmatranih grupa nije postojala značajna razlika u odnosu na pol.

Tabela 1

Distribucija osoba sa i bez Grejvs-Bazedovljeve bolesti prema polu i uzrastu

Godine starosti	Oboleli						Kontrole					
	žene		muškarci		ukupno		žene		muškarci		ukupno	
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
≤ 30	14	10,6	0	0,0	14	10,6	10	7,7	9	6,9	19	14,6
31 – 40	14	10,6	4	3,0	18	13,6	30	23,1	2	1,5	32	24,6
41 – 50	33	25,0	2	1,6	35	26,6	33	25,4	3	2,3	36	27,7
51 – 60	26	19,7	6	4,5	32	24,2	20	15,4	8	6,2	28	21,6
> 60	27	20,5	6	4,5	33	25,0	12	9,2	3	2,3	15	11,5
Ukupno	114	86,4	18	13,6	132	100,0	105	80,8	25	19,2	130	100,0

Pol: Unakrsni odnos = 1,5 za žene u odnosu na muškarce ($\chi^2 = 1,49$; $p = 0,222$); Godine života: Unakrsni odnos = 2,5 za osobe > 60 godina u odnosu na osobe ≤ 60 godina ($\chi^2 = 11,69$; $p = 0,020$).

pušenje, konzumiranje alkohola, izloženost stresu, fizičkim i hemijskim noksama, prethodne benigne bolesti tireoideje i infekcije¹⁰⁻¹⁶.

Cilj ovog rada bio je da se ispita prisustvo faktora rizika koji mogu da utiču na nastajanje Grejvs-Bazedovljeve bolesti kod populacije Pomoravskog okruga, kao i da se ispita da li postoji razlika u prisutnim faktorima rizika između obolelih od Grejvs-Bazedovljeve bolesti sa i bez pozitivne porodične anamneze ovog oboljenja.

Metode

U ovu anamnestičku studiju (mešani tip) bilo je uključeno 350 osoba, koje su se obratile za pomoć specijalisti nuklearne medicine u Službi za nuklearnu medicinu Zdravstvenog centra Čuprija u periodu od 1. decembra 2001. do 30. aprila 2002. godine. Na osnovu podataka koje smo dobili od ovih bolesnika pomoću upitnika, izvršena je podela na dve grupe, na one kod kojih je osnovna dijagnoza bila Grejvs-Bazedovljeva bolest (132 obolela) i na osobe koje su došle na pregled i za koje je utvrđeno da su zdrave, tj. da nemaju endokrinološko oboljenje (130 kontrola). Od 132 osobe sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću 19 je bilo novoobolelih, a 113 staroobolelih sa prosečnom dužinom trajanja bolesti od 2,6 godina. Iz daljeg istraživanja bilo je isključeno 88 osoba koje su imale neko drugo endokrinološko oboljenje.

U obe ispitivane grupe većinu su činile žene. Osobe sa Grejvs-ovom bolešću bile su značajno češće starije u poređenju sa osobama bez Grejvs-ove bolesti.

Prema mestu stanovanja, stepenu stručne sprema i zanimanju nije zabeležena statistički značajna razlika između osoba sa i bez Grejvs-ove bolesti (tabela 2).

Između ispitivanih grupa nije postojala značajna razlika u odnosu na pušačke navike i na izloženost hemijskim agensima na poslu (metan, ugljen-monoksid, plin, lepak, pesticidi) (tabela 3). Osobe sa Grejvs-ovom bolešću u poređenju sa kontrolama, značajno češće bile su izložene stresu (82,6% prema 70,8%) i fizičkim agensima na poslu (zračenje, visoka i niska temperatura, vibracije) (17,4% prema 8,5%).

Na osnovu pozitivne porodične anamneze, osobe sa Grejvs-ovom bolešću značajno češće imale su jednog (47,7%), dva ili više (34,1%) srodnika sa istim oboljenjem u poređenju sa osobama bez Grejvs-ove bolesti (17,7% prema 6,1%) (tabela 4). Takođe, imale su značajno veći broj prvo- i drugostepenih srodnika sa istim oboljenjem u odnosu na kontrole. Grejvs-ova bolest značajno češće bila je prisutna kod majke, oca, brata i/ili sestre, babe i/ili dede obolelih, u odnosu na kontrole.

Drugi deo rada pokazuje razlike u prisustvu faktora rizika između osoba obolelih od Grejvs-ove bolesti sa i bez pozitivne porodične anamneze za dato oboljenje. Između ispitivanih grupa nije dobijena statistički značajna razlika u odnosu

Tabela 2

Distribucija osoba sa i bez Grejvs-Bazedovljeve bolesti prema ostalim demografskim karakteristikama

Karakteristike	Oboleli		Kontrole		Unakrsni odnos	p
	Broj	%	Broj	%		
Mesto stanovanja:						
ubano	76	57,6	68	52,3	1,2	00,391
ruralno	56	42,4	62	47,7	1,0	
Stepen stručne spreme:						
nepotpuna osnovna i osnovna škola	48	36,4	50	38,4	} 1,3	0,628
srednja škola, KV i VKV	65	49,3	57	43,8		
viša i visoka škola	19	14,4	23	17,7		
Poljoprivrednici	12	9,1	19	14,6	} 1,1	
Rudari i industrijski radnici	31	23,5	21	16,2		
Druga zanimanja*	89	67,4	90	69,2	1,0	00,174
Ukupno	132	100	130	100		

*trgovci i radnici u uslužnim delatnostima, stručnjaci, umetnici i administrativni radnici, studenti, domaćice i nezaposleni

Tabela 3

Distribucija osoba sa i bez Grejvs-Bazedovljeve bolesti prema prisustvu određenih faktora rizika

Karakteristike	Oboleli		Kontrole		Unakrsni odnos	p
	broj	%	broj	%		
Pušenje	50	37,9	37	28,5	1,5	0,106
Stres na poslu	109	82,6	92	70,8	2,0	0,024
Hemijski agensi na poslu*	34	25,8	41	31,5	0,8	0,301
Fizički agensi na poslu [†]	23	17,4	11	8,5	2,3	0,031

*metan, ugljen-monoksid, plin, lekak i pesticidi; [†]zračenje, visoka i niska temperatura i vibracije

Tabela 4

Distribucija osoba sa i bez Grejvs-Bazedovljeve bolesti prema pozitivnoj porodičnoj anamnezi ovog oboljenja

Karakteristike	Oboleli		Kontrole		Unakrsni odnos	p
	broj	%	broj	%		
Pozitivna porodična anamneza	108	81,8	31	23,8	14,4	0,000
Broj srodnika sa Grejvsom bolešću						
0	24	18,2	99	76,2	} 1,0	0,000
1	63	47,7	23	17,7		
2	29	22,0	6	4,6		
3+	16	12,1	2	1,5	} 7,9	
Stepen srodstva						
prvostepeni srodnici sa Grejvsom bolešću	82	35,7	20	13,7	9,0	0,000
drugostepeni srodnici sa Grejvsom bolešću	97	42,2	18	12,3	17,2	0,000
trećestepeni srodnici sa Grejvsom bolešću	27	11,7	9	6,2	3,5	0,073
Najbliži srodnici sa Grejvsom bolešću						
majka sa Grejvsom bolešću	47	35,6	9	6,9	3,5	0,000
otac sa Grejvsom bolešću	11	8,3	2	1,5	7,4	0,011
brat i/ili sestra sa Grejvsom bolešću	18	13,6	7	5,4	5,8	0,023
baba i/ili deda sa Grejvsom bolešću	43	32,6	8	6,2	2,8	0,000

na uzrast, mesto stanovanja, stepen stručne spreme, zanimanje, pušenje, stres i izloženost hemijskim i fizičkim noksama (tabela 5). U grupi sa pozitivnom porodičnom anamnezom Grejvsove bolesti bile su statistički značajno ($p = 0,000$) češće zastupljene osobe ženskog pola (92,6%) u poređenju sa kontrolama (58,3%).

Diskusija

U našoj studiji, kao i u mnogim drugim studijama, žene značajno češće obolevaju od Grejvs-Bazedovljeve bolesti^{6, 15, 17, 18}. Takođe, incidencija ovog oboljenja je 8–10 puta veća kod žena nego kod muškaraca^{19, 20}. Mehanizam uticaja

Tabela 5

Distribucija obolelih osoba sa i bez pozitivne porodične anamneze za Grejvs-Bazedovljevu bolest prema nekim potencijalnim faktorima rizika od ovog oboljenja

Karakteristike	Oboleli sa pozitivnom porodičnom anamnezom za Grejvsovu bolest (n = 108)		Oboleli bez pozitivne porodične anamneze za Grejvsovu bolest (n = 24)		Unakrsni odnos	p
	broj	%	broj	%		
Pol						
ženski	100	92,6	14	58,3	8,9	0,000
muški	8	7,4	10	41,7		
Godine starosti						
≤ 30	13	12,0	1	4,2	} 1,0	
31–40	16	14,8	2	8,3		
41–50	28	25,9	7	29,2		
51–60	23	21,3	9	37,5		
> 60	28	25,9	5	23,2	1,3	0,385
Mesto stanovanja						
urbano	61	56,5	15	62,5	0,8	0,589
ruralno	47	43,5	9	37,5	1,0	
Stepen stručne spreme						
nepotpuna osnovna i osnovna škola	39	36,1	9	37,5	} 0,8	0,957
srednja škola, KV i VKV	53	49,1	12	50,0		
viša i visoka škola	16	14,8	3	12,5		
Zanimanje						
poljoprivrednici	10	9,3	2	8,3	} 1,6	0,654
rudari i industrijski radnici	27	25,0	4	16,7		
druga zanimanja*	71	65,7	18	75,0		
Faktori rizika						
pušenje	40	37,0	10	41,7	0,8	0,672
stres	87	80,6	22	91,7	0,4	0,194
hemijski agensi na poslu [†]	25	23,1	9	37,5	0,5	0,146
fizički agensi na poslu [‡]	20	18,5	3	12,5	1,6	0,482

*trgovci i radnici u uslužnim delatnostima, stručnjaci, umetnici i administrativni radnici, studenti, domaćice i nezaposleni; [†]metan, ugljenmonoksid, plin, lepak i pesticidi; [‡]zračenje, visoka i niska temperatura i vibracije

pola na nastajanje bolesti još uvek nije razjašnjen, mada neke studije ukazuju da se sva autoimuna oboljenja 10–20 puta češće javljaju kod žena nego kod muškaraca^{16,19}.

Rezultati naše studije pokazuju da su osobe sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću značajno češće imale više od 50 godina u poređenju sa kontrolama. U mnogim do sada izvedenim studijama uočeno je, da se Grejvs-Bazedovljeva bolest obično javlja kod žena od 30 do 60 godina^{17,21}.

Naši rezultati su u saglasnosti sa najnovijim studijama u kojima je pokazano, da ne postoji značajna razlika u učestalosti javljanja Grejvs-Bazedovljeve bolesti u urbanim i ruralnim sredinama^{8,22}.

U studiji Nakamura i sar.²³ uočeno je da su osobe sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću češće domaćice, u odnosu na kontrolu. Do sada nije objašnjena ova povezanost. Rezultati naše studije pokazuju da su osobe sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću neznatno češće bili rudari i industrijski radnici ali veza nije bila statistički značajna. Najverovatnije, izloženost štetnim noksama, kao što su zračenje i otrovni gasovi, mogu se dovesti u vezu sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću^{11,14,15}.

U našoj studiji nije dobijena značajna razlika između ispitivanih osoba sa i bez Grejvs-Bazedovljeve bolesti u odnosu na pušačke navike, mada su osobe sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću češće bili pušači u odnosu na osobe bez oboljenja. Neki autori, mada ne svi, ukazuju na značaj pušenja u nastanku Grejvs-Bazedovljeve bolesti, a posebno Grejvsove oftalmopatije^{6,8,18,24–26}. Pušači sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću imaju 7,7 puta veći rizik da dobiju oftalmopatiju u odnosu na nepušače^{24,26}. Pretpostavlja se da tiocijanati iz duvana oštećuju tireoideju i dovode do pojačanog oslobađanja tireoglobulina²⁷.

Rezultati naše studije pokazuju da su oboleli od Grejvs-Bazedovljeve bolesti bili značajno više izloženi stresu na poslu, u odnosu na osobe bez oboljenja. Stres se smatra važnim u etiologiji Grejvs-Bazedovljeve bolesti, ali su rezultati ispitivanja i dalje nepodudarni. Tako je stopa incidencije bila povećana u Danskoj tokom Drugog svetskog rata, ali ne i u Severnoj Irskoj u toku građanskog rata 1980–1990. godine^{10,16}. Stresni događaji kao što su težak gubitak, razvod i gubitak posla, nekada predhode pojavi bolesti^{28–30}. Neke studije^{31–33}, mada ne sve^{7,29}, ukazuju da osobe sa Grejvs-

Bazedovljevom bolešću imaju prosečno mnogo više stresnih životnih događaja od pripadnika kontrolne grupe^{7, 29, 31–33}.

U našoj studiji dobijena je značajna razlika između ispitivanih osoba sa i bez Grejvs-Bazedovljeve bolesti u pogledu izloženosti fizičkim agensima sredine, što je u saglasnosti sa podacima dobijenim i u drugim studijama u kojima je pokazano da fizička povreda tireoideje, takođe, može biti uzrok njenog autoimunog oboljenja^{34, 35}. Ukazano je, pre skoro trideset godina, da zračenje tireoideje mladih ljudi doводи do češćeg javljanja pozitivnih testova na tireoidna antitela¹¹. Mnogo veći rizik od nastajanja kako Grejvs-Bazedovljeve bolesti, tako i Hašimotovog tireoiditisa i oftalmopatije imaju deca i adolescenti posle zračne terapije vrata u sklopu lečenja Hodžkinove bolesti^{14, 36}.

Rezultati ove studije pokazuju da su osobe sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću značajno češće imale jednog ili više srodnika sa istim oboljenjem u poređenju sa osobama bez ove bolesti, kao i da su češće to bile osobe prvog i drugog stepena srodstva. Najčešći srodnici sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću bili su otac ili majka obolelog od istog oboljenja. U studiji Manji i sar.¹⁸ pokazano je da je češće javljanje bolesti kod srodnika, ako je majka obolela, u odnosu na obolelog oca. Uočeno je da postoji veza između ove bolesti i određenih humanih leukocitnih antigena (HLA). Tako, na primer, kod belaca HLA-DR3 i HLA-DQA1*0501 antigeni pozitivno korelišu sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću, a HLA-DRB1*0701 negativno^{37, 38}. Interesantno, u grčkoj populaciji samo istovremeno prisustvo dva antigena, HLA DQA1*0501 i DRB1*0301, značajno povećava rizik od obolevanja³⁹.

Do sada nisu rađene studije u okviru kojih su ispitivane razlike u faktorima rizika koji dovode do nastanka Grejvs-Bazedovljeve bolesti kod osoba sa i bez pozitivne porodične anamneze za ovo oboljenje. U našoj studiji uočeno je da se osobe sa i bez pozitivne porodične anamneze za dato oboljenje značajno razlikuju u odnosu na pol, dok između njih nije postojala značajna razlika u odnosu na uzrast, mesto stanovanja, stepen stručne spremlje, zanimanje, pušenje, stres, kao i izloženost hemijskim i fizičkim noksama. Ovo upućuje na činjenicu da možda neki drugi faktori rizika, koji nisu u okviru ove studije ispitani, imaju uticaj na češće javljanje Grejvs-Bazedovljeve bolesti kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamnezom za ovo oboljenje. U cilju identifikacije ovih faktora rizika najbolje bi bilo sprovesti anamnestičke ili kohortne studije.

Zaključak

Osobe sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću, u poređenju sa osobama bez Grejvs-Bazedovljeve bolesti, značajno češće bile su: starije (50 i više godina), izložene stresu i fizičkim agensima na poslu, sa pozitivnom porodičnom anamnezom za Grejvs-Bazedovljevu bolest i sa većim brojem srodnika sa istim oboljenjem. Oboleli od Grejvs-Bazedovljeve bolesti koji su imali pozitivnu porodičnu anamnezu ovog oboljenja značajno češće bile su žene, u odnosu na osobe sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću ali bez pozitivne porodične anamneze ovog oboljenja. Između ispitivanih grupa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na uzrast, mesto stanovanja, stepen stručne spremlje, zanimanje, pušenje, stres, kao i izloženost hemijskim i fizičkim noksama.

L I T E R A T U R A

1. *Corenblum B, Adediji OS, Killian P.* Goiter, diffuse toxic. In: *Gambert SR, Talavera F, Shenker Y, Cooper M, Griffing GT*, editors. *Endocrinology. e-Medicine*, Sept 12, 2007. Available from: <http://www.emedicine.com/MED/topic197.htm>
2. *National Graves disease foundation.* Frequently asked questions about Graves disease, 2000. [last updated: 20/12 2007]. Available from: <http://www.ngdf.org/index.htm>
3. *Lind P, Langsteger W, Molnar M, Gallowitzsch HJ, Mikosch P, Gomez I.* Epidemiology of thyroid diseases in iodine sufficiency. *Thyroid* 1998; 8(12): 1179–83.
4. *Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedüs L.* Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2): 930–4.
5. *Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM.* The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(5): 605–18.
6. *Holm LA, Manson JE, Michels KB, Alexander EK, Willett WC, Utiger RD.* Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 2005; 165(14): 1606–11.
7. *Winsa B, Adami HO, Bergström R, Gamstedt A, Dahlberg PA, Adamson U*, et al. Stressful life events and Graves' disease. *Lancet* 1991; 338(8781): 1475–9.
8. *Janković SM, Radosavljević VR, Marinković JM.* Risk factors for Graves' disease. *Eur J Epidemiol* 1997; 13(1): 15–8.
9. *Volpé R.* Immunology of human thyroid disease. In: *Volpé R*, editor. *Autoimmunity in endocrine disease*. Boca Raton: CRC Press; 1990. p. 73–98.
10. *Iversen K.* Temporary rise in the frequency of thyrotoxicosis in Denmark 1941–1945. Copenhagen: Rosenkilde and Bagger; 1948.
11. *Rochman H, deGroot LJ, Rieger CH, Varnavides LA, Refetoff S, Joung JI*, et al. Carcinoembryonic antigen and humoral antibody response in patients with thyroid carcinoma. *Cancer Res* 1975; 35(10): 2689–92.
12. *Boukris MA, Koutras DA, Souvatzoglou A, Evangelopoulou A, Vrontakis M, Moulopoulos SD.* Thyroid hormone and immunological studies in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57(4): 859–62.
13. *Barclay ML, Brownlie BE, Turner JG, Wells JE.* Lithium associated thyrotoxicosis: a report of 14 cases, with statistical analysis of incidence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40(6): 759–64.
14. *Vermiglio F, Castagna MG, Volnova E, Lo Presti VP, Moleti M, Viola MA*, et al. Post-Chernobyl increased prevalence of humoral thyroid autoimmunity in children and adolescents from a moderately iodine-deficient area in Russia. *Thyroid* 1999; 9(8): 781–6.
15. *Weetman AP.* Graves' disease. *N Engl J Med* 2000; 343(17): 1236–48.
16. *De Groot LJ.* Graves disease and the manifestations of thyrotoxicosis. In: *Dumont JE, Corvilain B, Maenhaut C, Rousset BA, Dunn JT, Rafetoff S*, et al, editors. *Thyroid disease manager. Chapter 10*. Chicago: Endocrine education; 2003. Available from: <http://www.thyroidmanager.org/Chapter10/10-frame.htm>

17. *Morganti S, Ceda GP, Saccani M, Milli B, Ugolotti D, Prampolini R, et al.* Thyroid disease in the elderly: sex-related differences in clinical expression. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(11 Suppl Proceedings): 101–4.
18. *Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, Allababdia A, Armitage M, Chatterjee VK, et al.* Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(12): 4873–80.
19. *Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al.* The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43(1): 55–68.
20. *Vanderpump MP, Tunbridge WM.* The epidemiology of autoimmune thyroid disease. In: *Volpé R.* Autoimmune endocrinopathies. Vol. 15 of Contemporary endocrinology. Totowa: Humana Press; 1999. p. 141–62.
21. *Grammaticos P, Vasiliou O, Papanastasion E, Gerasimou G, Balaris V, Alexandris R, et al.* The clinical and laboratory findings in Graves' multinodular type disease. *Hell J Nucl Med* 2006; 9(1): 53–9. (Greek, Modern)
22. *Kumorowicz-Kopic M, Dziatekowiak H, Starzyk J, Nizankowska-Blaż T, Rybakona M.* Incidence of Graves disease in children in some regions of south-eastern Poland. *Przegl Lek* 2004; 61(8): 872–5. Polish.
23. *Nakamura S, Kajita Y, Ochi Y.* Familial dysalbuminemic hypertriiodothyroninemia in a Japanese kindred. *Intern Med* 2000; 39(1): 50–4.
24. *Prummel MF, Wiersinga WM.* Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993; 269(4): 479–82.
25. *Hegedüis L, Brix TH, Vestergaard P.* Relationship between cigarette smoking and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 2004; 27(3): 265–71.
26. *Krassas GE, Wiersinga W.* Smoking and autoimmune thyroid disease: the plot thickens. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(6): 777–80.
27. *Christensen SB, Ericsson UB, Janzon L, Tibblin S, Melander A.* Influence of cigarette smoking on goiter formation, thyroglobulin, and thyroid hormone levels in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58(4): 615–8.
28. *Harris T, Creed F, Brugha TS.* Stressful life events and Graves' disease. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 535–41.
29. *Chiovato L, Pinchera A.* Stressful life events and Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 1996; 134(6): 680–2.
30. *Mizokami T, Wu Li A, El-Kaissi S, Wall JR.* Stress and thyroid autoimmunity. *Thyroid* 2004; 14(12): 1047–55.
31. *Kung AW.* Life events, daily stresses and coping in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42(3): 303–8.
32. *Radosavljević VR, Janković SM, Marinković JM.* Stressful life events in the pathogenesis of Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 1996; 134(6): 699–701.
33. *Matos-Santos A, Nobre EL, Costa JG, Nogueira PJ, Macedo A, Galvão-Teles A, et al.* Relationship between the number and impact of stressful life events and the onset of Graves' disease and toxic nodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55(1): 15–9.
34. *Eng TY, Boersma MK, Fuller CD, Lub JY, Siddiqi A, Wang S, et al.* The role of radiation therapy in benign diseases. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006; 20(2): 523–57.
35. *Imaiizumi M, Usa T, Tominaga T, Neriishi K, Akaboshi M, Nakashima E, et al.* Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55–58 years after radiation exposure. *JAMA* 2006; 295(9): 1011–22.
36. *Bolaños F, Figueroa F, Castro E.* A case of posterior thyroid ophthalmopathy following neck irradiation. *Rev Invest Clin* 1996; 48(6): 457–9. (Spanish)
37. *Kula D, Bednarczyk T, Jurecka-Lubieniecka B, Polanska J, Hasse-Lazar K, Jarzab M, et al.* Interaction of HLA-DRB1 alleles with CTLA-4 in the predisposition to Graves' disease: the impact of DRB1*07. *Thyroid* 2006; 16(5): 447–53.
38. *Chen QY, Huang W, She JX, Baxter F, Volpe R, Maclaren NK.* HLA-DRB1*08, DRB1*03/DRB3*0101, and DRB3*0202 are susceptibility genes for Graves' disease in North American Caucasians, whereas DRB1*07 is protective. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(9): 3182–6.
39. *Philippou G, Krimizis A, Kaltsas G, Anastasiou E, Souwatzoglou A, Alevizaki M.* HLA DQA1*0501 and DRB1*0301 antigens do not independently convey susceptibility to Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 2001; 24(2): 88–91.

Rad je primljen 25. XII 2007.



Dinamička farmakoterapija kao aspekt odnosa psihoterapije i leka

Dynamic pharmacotherapy – a relationship between psychotherapy and drug

Zorka Lopičić*, Tomislav Gajić†, Goran Mihajlović‡,
Branka Stamatović-Gajić†

*Institut za mentalno zdravlje, Beograd; Zdravstveni centar Valjevo, †Psihijatrijska
služba, Valjevo; Klinički centar, ‡Klinika za psihijatriju, Kragujevac

Ključne reči:
psihoterapija; lečenje lekovima; mentalni poremećaji.

Key words:
psychotherapy; drug therapy; mental disorders.

Uvod

Nekoliko decenija ranije, izraz dinamička farmakoterapija mogao se smatrati kontradiktornim. Na sreću, skoriji integrativni trendovi doveli su savremenu psihijatriju do tačke u kojoj kombinovana primena lekova i psihoterapije predstavlja skoro univerzalnu praksu. Podela na biološko, psihološko i socijalno biće čoveka dugo vremena opredeljivala je i psihijatre koji su svoje znanje i veštinu usmeravali ili na oblast psihofarmakoterapije ili na oblast psihoterapije i socioterapije, po principu ili/ili. Sve prisutnije saznanje da mozak poseduje izraženiju plastičnost od drugih organa, kako upozorava Gabbard¹, vodi nas ka konceptualizaciji neurobiološki informisanog pogleda na psihoterapiju, koji odražava dinamičku prirodu interakcije između gena i sredine. Međutim, ne treba zaboraviti na činjenicu da je jedan od najvećih rizika psihijatrije XXI veka redukcionizam. Iako znamo da su mozak i um nerazdvojni, naša literatura i naša praksa često pokazuju suprotno^{1,2}.

Korak u novu sferu razumevanja i istraživanja psihoterapije budućnosti predstavljaju rezultati Kandela³ koji je pokazao da se sinaptičke veze mogu konstantno menjati i ojačavati kroz regulaciju genske ekspresije vezane za učenje koje dolazi iz spoljašne sredine. On postavlja postulat da psihoterapija može uzrokovati slične promene u sinapsama. Na isti način kako psihoterapeuti konceptualizuju reprezentacije „selfa“ i objekata kao promenljive, plastične, tako i Kandel smatra da je moždana struktura dinamična i takođe plastična. Ako se psihoterapija smatra jednim oblikom učenja, onda proces učenja koji se dešava u psihoterapiji može proizvesti promene ekspresije gena i, stoga, promeniti snagu sinaptičkih veza^{3,4}. Iako psihoterapija može dovesti do promena u centralnom nervnom sistemu, lekovi ne mogu biti isključeni kao psihijatrijska intervencija jer sama psihoterapija ne može promeniti sve biološke supstrate^{5,6}.

Sa sve većim napretkom u istraživanju genetike i neuronauka, sve preciznije možemo ciljati u određene oblasti psihopatologije farmakoterapijskim intervencijama, a druge psihoterapijskim pristupima i na taj način ukloniti redukcionizam i napraviti korak ka integraciji. Nagoveštaji o ciljanom tretmanu nalaze se po Gabbardu u Cloningerovom biosocijalnom modelu ličnosti i mogućem predlogu terapije poremećaja ličnosti^{1,7,8}. U našim ranijim radovima isticali smo važnost ovog modela jer se, po sveobuhvatnosti, savremeni biosocihosocijalni model predstavio u mnogim aspektima kliničke psihijatrije kao jedan od korisnijih u istraživanjima odnosa ličnosti i kliničkih entiteta⁹. Pravljenje razlike između temperamenta i karaktera može biti osnova za efikasan plan tretmana. Temperament pokazuje tendenciju stabilnosti tokom vremena, bez odgovora na psihoterapiju, dok je karakter plastičan, nastaje tokom detinjstva i odrastanja i pokazuje odgovor na psihoterapijske intervencije¹. Rezultati naših istraživanja potvrdili su da je karakter mesto delovanja i promene uzrokovane psihoterapijom kroz analizu rezultata skorova TCI (*Temperament and Character Inventory*) testa, merenog kod bolesnika ponovo nakon nekoliko godina psihoanalitičke psihoterapije u završnoj fazi¹⁰.

Savremena psihoterapija obuhvata veoma široko polje edukovanih stručnjaka. Istim terminom obuhvaćeni su terapeuti koji primenjuju terapije različitih teorijskih orijentacija, pa savremena psihoterapija funkcioniše sa pretpostavkom da ne postoje jedinstveni teorijski modeli koji objašnjavaju ljudsko funkcionisanje. Ona je interdisciplinarna oblast u kojoj se susreću i objedinjuju psihologija, psihijatrija, pedagogija, sociologija, ali i druge društvene i biološke discipline. Sa druge strane, ono što označavamo ciljevima psihoterapije kreće se od poboljšanja kliničkih simptoma, preko pojačanja osećanja vere i socijalizacije do strukturnih promena ličnosti i poboljšanja psihičkih funkcija¹¹⁻¹⁴. Stoga, cilj našeg rada

prikažemo uvek aktuelnu temu međuodnosa psihoterapije i farmakoterapije u tretmanu mentalnih poremećaja.

Dinamička farmakoterapija

Psihoterapija i psihofarmakoterapija nisu konkurentni oblici lečenja, kao što se često smatra, već se uzajamno dopunjuju. Sa promenljivim optimizmom i pesimizmom dočekivani su i ispraćani mnogi lekovi, kao i psihoterapijske metode, i do danas ne postoje jedinstveni i usaglašeni stavovi o svim njihovim povoljnim i nepovoljnim efektima. Farmakoterapija, kao i psihoterapija, poslednjih godina diferentuje se i napreduje. Farmakoterapija, zato što brže deluje, ali i zahvaljujući dobro razrađenoj metodologiji evaluacije svojih efekata, pokazuje veću efikasnost. Psihoterapijske metode, takođe u želji da pokažu svoju efikasnost, menjaju svoju metodologiju i ciljeve i postaju, kako ih žargonski nazivamo „instant-terapije“. I jedne i druge imaju pre svega za cilj da čoveka koji pati i ima smetnje oslobode simptoma.

Novine u neuronaukama doprinele su obezbeđivanju solidne biološke baze za razumevanje dinamičke psihoterapijske teorije i prakse. Rezultati istraživanja u oblasti genetike, molekularne biologije, kao i neuroimidžing studije sugerišu da faktori sredine, rana emocionalna iskustva, privrženost, ali i trauma, kao i kompleksne interakcije između bolesnika i terapeuta koje se dešavaju za vreme dinamičke psihoterapije, imaju uticaja na ekspresiju gena, sinaptičku plastičnost i metabolizam mozga u pojedinim regionima.

Neki autori kritikuju viđenje dinamičke psihoterapije zasnovano na neuronaukama, obrazlažući to činjenicom da je naučna metoda neadekvatna da objasni kompleksnost terapijskog odnosa. Objektivna naučna metoda, po nekim autorima, ne poseduje subjektivnu dimenziju terapijskog iskustva i ne može biti adekvatan instrument istraživanja „mehanizma akcije“ dinamičke psihoterapije. Ovako gledano, dijalog između neuronauka i dinamičke psihoterapije vodi ka prilično teškom korišćenju samo neuronauka kao instrumenta.

Međutim, dosadašnje studije neurobioloških aspekata dinamičke psihoterapije govore da ovo približavanje daje indicije o prirodi interakcija između gena i sredine, sinapsi i iskustva i mozga i uma. One nam daju polaznu osnovu za postavljanje hipoteza o tome kako dinamička psihoterapija proizvodi duboke promene u ponašanju, odnosima i psihopatologiji, uzrokovane promenama genske ekspresije, sinaptičkih veza i moždanog metabolizma^{4, 15, 16}.

Za nas su posebno važni ovi stavovi jer smo više puta ranije naglašavali da se psihoanalitička psihoterapija, kao psihoterapijska metoda koju mi praktikujemo, bavi nemerljivim ili teško merljivim kategorijama u kakve, pre svega, spada čovekovo psihološko biće. Opravdani otpori ili diskvalifikacije kroz koje prolazi ova metoda i njeni protagonisti ne umanjuje potrebu za kakvom-takvom objektivizacijom ove psihoterapijske metode^{17, 18}. Ova činjenica je važna i naglašena i u svim aspektima obrazovanja psihoanalitičkih psihoterapeuta tokom tripartitne obuke: teoretskog dela, lične analize i supervizije¹⁹. Argumenti da ona jeste nauka, upućuju i na očekivanje u pogledu objektivizacije, koja mora biti primerena objektivnim teškoćama i realnim mogućnostima.

Psihofarmakoterapija danas omogućava psihoterapeutu kontakt i sa onim kategorijama bolesnih ljudi sa kojima to ranije nije bilo moguće²⁰.

Dinamika odnosa psihoterapije i psihofarmakoterapije razlikuje se u velikoj meri u zavisnosti od toga da li se radi o lečenju psihotičnih poremećaja, poremećaja ličnosti, neurotskoj psihopatologiji, afektivnim poremećajima i drugoj nepsihotičnoj psihopatologiji. Teško bismo uopšte mogli da govorimo o psihoterapiji psihoza, a da prethodno ne govorimo o efektu medikamentne terapije. Kada govorimo o nepsihotičnoj psihopatologiji, široko uzevši, onda kombinovanje psihofarmakoterapije i psihoterapije dovodi do složene situacije, u kojoj je od bitnog značaja više faktora: bolesnik – lek – terapeut – sociokulturna sredina.

Danas, teško se može zamisliti lečenje, pa i psihoterapijsko, bez upotrebe medikamenata. Efekti primene lekova povećavaju sposobnost bolesnika da učestvuje u psihoterapiji. Uz lek, bolesnik postaje sposoban da toleriše bolna osećanja, doživljavajući mogućnost da istražuje sadržaje koji su potisnuti. Ublažavanje simptoma može da dovede do pozitivnog osećanja „selfa“, povećanja samopoštovanja i potpomaže uspostavljanje odnosa sa drugima, ali ne izgrađuje i ne oblikuje odnos. To bolesnik dobija kroz psihoterapijski tretman.

Gabbard²¹ uvodi pojam dinamičke psihofarmakoterapije da bi naglasio prilaz u okviru kojeg se procenjuju i analiziraju realni efekti davanja lekova od onih iracionalnih, fantazmatskih ili simboličkih, koji takođe imaju svoje značenje i zajednički se tumače i evaluiraju. I upravo zato, lekovi i njihovo simboličko značenje ogroman su prostor za izgradnju i rekonstrukciju novih objektnih relacija. Evo prostora za psihofarmakologe i psihoterapeute da objedine svoja znanja i veštine, uz pomoć dinamskih principa kao što su: objekat – lek, transfer, kontratransfer, otpor i radni savez.

Značenje medikacije: objekat – lek

Činjenica je da svako uzimanje leka deluje dvojako – farmakološki i psihološki. Farmakološko dejstvo ogleda se u određenom i preciznom delovanju hemijske supstancije na biološke procese koji leže u osnovi psihopatološkog stanja. Poboljšanjem biohemijske i neurofiziološke ravnoteže neki lekovi utiču na poboljšanje telesnog Ja, a posredno i psihičkog Ja, u prvom redu na jačanje zdravih delova Ja, te poboljšanje realnog ovde i sada, i na uspostavljanje odnosa. Lek ne može da gradi, niti da menja obrasce ponašanja, moralne norme i stavove prema sebi i drugima, niti da gradi i oblikuje objektno odnose, ali, uz pomoć leka, njegovog dejstva i prisustva, psihoterapijski tretman ovo može da čini.

Pojedini autori, kao što je Rickles²², naglašavaju da postoje konstrukti objektnih odnosa, koji pomažu da se opišu mehanizmi po kojim lekovi i drugi fizički agensi modifikuju konstrukciju subjektivnog iskustva, koristeći pojmove *splitinga*, unutrašnjih objektnih reprezentacija, relacionih jedinica, afekta i mentalnog matriksa. Koristeći ovaj pristup Rickles²² pokušava da pokaže kako biohemijske promene u telu i mozgu mogu uticati na „organizovanje značenja“ mehanizmima različitim od onih koji su određeni iskustvom. Ric-

kles smatra da se farmakoterapija ili bilo koja promena biologije mozga može opisati psihoanalitičkim promenama u: porastu ili smanjenju korišćenja odbrambenog splittinga ili disocijacije, modulaciji aktivnosti primitivnih relacionih jedinica koje se koriste da se iskustvo odbrambeno organizuje i modifikaciji matriksa svesti. Bolesnici u toku psihoterapijskog procesa, uz korišćenje modernih lekova mogu jasnije da misle, da se sećaju snova, bolje nose svoje terapijske uvide u svakodnevni život, te, uopšte, bolje učestvuju u psihoterapijskom poduhvatu.

Reakcije bolesnika na predlog medikamentne terapije imaju, takođe, više psiholoških značenja. Strah od leka često je vezan za strah za očuvanje sopstvene autonomije, narcističke kontrole telesnog i psihičkog. Prihvatanje leka doživljava se kao narcistička povreda, a odbijanje leka kao poricanje postojanja bolesti. Lek je često sredstvo preko kojeg bolesnik projektuje svoje iskustvo sa primarnim objektima, bilo da pasivno prihvata ponuđenu medikamentnu terapiju i zato ne očekuje ništa više od sebe, bilo da je odbija, postaje sumnjičav, plaši se zavisnosti od leka ili ispoljavanja njegovih nuzefekata²¹.

Ambivalencija prema lekovima opšte je prisutna i izražena u odnosu na supstancije koje se inkorporiraju. Tako, one na nivou fantazma mogu predstavljati otrov, lošu hranu ili, nasuprot tome, izvor života, zdravlja, snage. Svakako da su ovi stavovi nastali u toku razvoja objektnih odnosa i da odražavaju rane odnose sa objektom. Lek, sa svojim simboličkim značenjem dobrog ili lošeg objekta, dolazi od dobrog ili lošeg terapeuta, i kao takav može biti prihvaćen ili odbijen. Ovo u velikoj meri daje objašnjenje za učinak placebo terapije, jer interakcija psihoanalitičke psihoterapije i prepisivanja lekova, konceptualizovana je u pojmovima prelaznih fenomena i placebo efekata, kao i putem drugih efekata psihoanalitičke situacije²².

Rickles²² dalje ističe da se konstrukcija iskustva i regulacija afekta mogu modulirati značajnim odnosima *attachment*, koji još uvek zadržavaju svojstva originalne relacije majke i, stoga, podržavaju, odnosno oporavljaju izmenjeni matriks svesti. Uz to, dakle, psihofiziološki matriks može oslabiti gubitkom bilo tih odnosa *attachment* ili „self“ objektnih funkcije, ili se mogu izmeniti putem nekih fizioloških promena u miljeu mozga. Znači, konstrukcija iskustva i regulacija afekta mogu se menjati nerelacionim metodama koje deluju kroz psihofiziologiju ili biohemijske mehanizme, koji oporavljaju fiziološki milje neophodan za održavanje okruženja, matriks svesti i optimum integrisane funkcije identiteta. Zato, Rickles postavlja postulat da psihofarmakološke supstancije koje inače menjaju fiziologiju mozga, ispoljavaju svoj uticaj preko jednog ili više od sledećih, fizioloških, izmenjenih, psihodinamskih mehanizama: smanjenja ili povećavanja efekata zavisnih od stanja odnosno *splittinga* ili disocijacije bilo globalno, bilo selektivno, stabilizacije pozadinskog matriksa iskustva, olakšavanje, odnosno pojačavanje integrativnog potiskivanja.

Pored ovih fizioloških mogućnosti, psihološki aspekt je da se lek ne uzima uvek kao sredstvo za lečenje, već ga neki bolesnici uzimaju kao sredstvo za gratifikaciju nekih svojih nesvesnih potreba, kao što su submisivnost, kazna, trijumf. I,

upravo zato, lekovi su i njihovo simboličko značenje ogroman prostor za izgradnju i rekonstrukciju novih objektnih relacija²¹.

Transfer i lek

Psihijatar koji propisuje lekove nije ništa manja transfersna figura nego psihoterapeut. U našim uslovima, većina psihoterapeuta propisuje i lekove, kao što psihofarmakolozi znaju osnove i značenje dinamičkog pristupa. Ranija pravila psihoanalitičkog tretmana koja su preporučivala da davanje leka bude odvojeno od psihoanalitičke kure lečenja sada su u velikoj meri promenjena u praksi. Za bolesnika, kaže Gabbard²¹, odluka da prihvati ili ne predlog terapeuta o medicaciji aktivira nesvesna pitanja terapeutovih očekivanja. Kada bolesnik odbije da uzme lekove kao što je propisano, psihijatri-terapeuti često postaju autoritativniji, insistiraju na poslušnosti i prihvatanju ponuđene medikamentne terapije. Ovaj pristup obično izaziva pogoršanje transferne relacije, te se terapeut posmatra kao zahtevajuća roditeljska figura. Ukoliko bolesnik ima dilemu u odnosu na medikamentnu terapiju, mnogo je korisniji pristup da se saradnja uspostavi kroz ispitivanje razloga za zabrinutost ili odbijanje uzimanja lekova kroz osmišljena i ciljana pitanja vezana za njegov odnos prema leku.

Jedan bolesnik, na primer, doživljava propisivanje anti-depresiva kao propust u empatiji njegovog psihijatra. Drugi bolesnici, posebno oni koji imaju karakternu crtu da budu kontrolisujući ili dominantni, doživeće medicaciju kao pretnju svom stavu nezavisnosti i organičavanja slobode. Za njih, uzimanje lekova znači submisivnost prema dominaciji moćne roditeljske figure. U takvim situacijama njima treba dati neki deo kontrole vezan za uzimanje lekova. Suprotnu situaciju često srećemo kod otvoreno submisivnih bolesnika²³. Tablete čine da se ovi bolesnici osećaju nahranjeno i zbrinuto do tog stepena da mogu odlučiti da više neće preuzimati nikakvu odgovornost za bilo koji aspekt svoje bolesti.

Transferna borba može biti posebno intenzivna sa onim manipulativnim bolesnicima koji odbijaju pomoć (*manipulative help-rejectors*). Ovi bolesnici sistematski pobijaju svaku terapijsku intervenciju, farmakološku ili bilo koju drugu²⁴. Oni su često prošli kroz čitavu listu psihotropnih lekova bez ikakvog poboljšanja. Eksploracijom transferne dinamike doći će se do toga da postoji velika odbojnost i gorčina prema roditeljskim figurama, za koje bolesnik veruje da nisu davale dovoljno nege. Odbacujući im ponuđenu pomoć, ovi bolesnici nesvesno traže osvetu protiv svojih roditelja²⁵. Kada osete da čine da se doktor oseća jadno, jer ne može da postigne ništa u terapiji, često doživljavaju tajni trijumf²¹. Važno je prepoznati da jedan racionalni razlog za propisivanje ili nepropisivanje lekova nije uvek realan razlog. Propisivanje lekova može služiti bezbrojnim odbrambenim funkcijama uključujući osećaj kontrole, rukovođen osećanjem bespomoćnosti, kontrole bolesnikovog afekta i transferne ekspresije ili može vešto pomagati bolesnikovu zavisnost ili izbegavati iskustvo gubitka²⁰.

Jedinstveni aspekt transfera u dinamskoj farmakoterapiji jeste transfer prema samom leku, odnosno placebo-

odgovori na lekove koji imaju ovaj isti transferni kvalitet. Placebo-neželjeni efekti takođe su uobičajeni²⁵. Druga manifestacija transfera prema leku je odgovor na promenu rituala vezanog za uzimanje lekova kod hroničnih bolesnika. Oni se mogu dekompenzovati u psihozu, čak za najmanju promenu njihovog uobičajenog režima medikacije²⁶.

Važno je istaći postojanje „obmane preciznosti“ zasnovane na pretpostavci da su efekti lekova precizni, konkretni, iskreni i specifični. Očekivanje da je farmakoterapijski odnos zasnovan na jednostavnosti i iskrenosti često nas ostavlja nepripremljene da osetimo kompleksne i iracionalne procese koji se dešavaju tokom propisivanja, davanja ili nedavanja lekova. To je posebno izraženo kod niskoorganizovanih struktura ličnosti, kada se simbiotički i projekivni procesi oslobađaju kada se ovakvi bolesnici intenzivno angažuju u terapiji, što je olakšano samim lekovima²⁰. Takođe, transferni odnos prema leku možda je najočigledniji u situacijama gde tableta preuzima mesto odsutnog doktora. Tablete mogu funkcionisati kao prelazni objekti za neke bolesnike, dozvoljavajući da zadrže neku vrstu, neki osećaj povezanosti sa svojim psihijatrima, čak i kad ih vide prilično retko. Dodirivanje, čak i gledanje u tabletu može imati umirujući efekat na bolesnika. Transfer ovoga tipa moćan je i može dovesti do druge forme, drugog oblika nesaradljivosti, odbijanja da se prekine, isključi lek, zbog nesvesnog značenja koje lek ima za bolesnika.

Transferna uvek moraju se uzeti u obzir pitanja kada se propisuju psihotropne supstancije paranoidnim bolesnicima. U blažim slučajevima, bolesnici bi mogli isključiti lekove obrazlažući to neprijatnim neželjenim efektima, dok je u stvarnosti bolesnik uplašen od trovanja. Insistiranje na saradljivosti veoma povećava paranoju, dok empatična eksploracija prirode strahova pomaže bolesniku da shvati da su ti strahovi nerealni i da doživi terapeuta kao manje pretećeg²⁷.

Kontrtransfer i lek

Kada kontrtransfer uzme glavnu ulogu u propisivanju lekova, ishod je retko dobar²⁰. Propisivanje lekova, kao i bilo koja druga terapijska intervencija, može biti kontaminirana kontrtransferom. Jedna česta manifestacija kontrtransfera je preterivanje sa propisivanjem lekova. Ekscesivna količina lekova odslikava kontrtransferno beznade psihijatra koji leči tog bolesnika. Narcistička povreda može takođe biti faktor u kontrtransferu. Neki psihoterapeuti propustiće da propišu veoma potreban lek zato što veruju da će, čineći tako, doprineti zaključku da njihove psihoterapijske mogućnosti nisu efikasne. Drugi mogu izazvati osećaj krivice kod bolesnika koji ne saraduje sa uzimanjem lekova, tako da će oni osećati potrebu da se povinuju uzimanju lekova iz čiste želje da ne povrede svog doktora. Neki psihijatri postaju anksiozni zbog intenzivnih osećanja bilo koje vrste transfera. Medikacija se može doživeti kao način rešavanja ove kontrtransferne anksioznosti. Na razgovor o neželjenim efektima takođe može uticati ovakva anksioznost²¹. Na primer, primećeno je da psihijatri retko razgovaraju o seksualnim neželjenim efektima fenotiazina zbog svoje vlastite nelagodnosti vezane za otvoren razgovor o seksualnosti²⁵.

Kontrtransferna ljutnja čest je odgovor za nesaradivne bolesnika. Neki psihijatri mogu potkrepljivati nesaradljivost, da bi prikazali kako će se bolesnik još više razboleti, ako ne sledi doktorove naredbe²⁷. Drugi ga mogu prisiljavati da uzima svoje lekove ili pretiti da ga isključi iz tretmana ako ne saraduje, ako se ne povinuje uzimanju lekova. Oni psihijatri koji imaju teškoću u kontroli besa, mogu odbiti da postave granice bolesnicima koji zahtevaju povećanje količine lekova. U ovim slučajevima, psihijatar se nada da će gratifikacija bolesnikovog zahteva zadržati agresiju i hostilnost izvan terapijskog odnosa. Na nesreću, bolesnikovo zahtevanje i bes obično eskaliraju²¹.

Otpor i lek

Otpor tretmanu moćno je oružje i u farmakoterapiji, kao što je i u psihoterapiji. Bolest može biti u prednosti u odnosu na zdravlje iz čitavog niza razloga. Primer su bolesnici sa bipolarnim afektivnim poremećajem koji mogu uživati u svojoj maničnoj epizodi, pa će prestati da uzimaju litijum. Slično je i sa shizofrenim bolesnicima kod kojih su neželjeni efekti i sekundarna dobit imali vrlo malo uticaja na nepovinoavanje lekovima (komplijansa). Egosintona grandiozna psihoza bila je najznačajniji diskriminišući faktor koji je odvajao shizofrene bolesnike koji nisu saradivali oko terapije od onih koji jesu. Naravno, oni koji nisu prihvatili lekove više su voleli to svoje iskustvo psihotične grandioznosti, birali ga. Poricanje bolesti, takođe, značajan je uzrok otpora farmakoterapiji. Za neke bolesnike, bilo koja psihotropna supstanca nosi sa sobom stigmatu mentalne bolesti. Kada akutna psihotična epizoda uđe u remisiju, bolesnik može obustaviti antipsihotične lekove, koji su, u stvari, doveli do remisije, pošto tretman održavanja podrazumeva da se radi o hroničnoj mentalnoj bolesti.

Nepsihotični bolesnici, koji su spremni da prihvate psihoanalitički tretman, oklevaće ako se ponudi farmakoterapija, pošto su uvereni da to znači da je poremećaj ozbiljniji od onoga što su mislili. Slično tome, bolesnici kod kojih je neko od srodnika bio u psihofarmakološkom tretmanu mogu se nesvesno identifikovati sa tim srodnikom, kada im se ponudi isti lek²⁷. Ova identifikacija može koristiti kao otpor prihvatanju tretmana, posebno ako je srodnik imao loš ishod, kao što je samoubistvo.

Još jedna forma otpora, koja nije vezana za prihvatanje farmakoterapije, predstavlja drugu stranu želje da se poriče bolest. Nije retko da neki bolesnici koji rado prihvataju lekove ipak imaju otpor prema terapijskim efektima farmakoloških supstancija. Oni su tako moćno i tako snažno investirani u svoju bolest da se čvrsto drže svojih simptoma, čak i kada te simptome stavimo nasuprot potentnim psihotropnim supstancijama. Za takve bolesnike psihoterapijski pristup je tretman izbora²¹.

Terapijski savez i dinamička farmakoterapija

Terapijski savez igra ključnu ulogu u dinamičkoj farmakoterapiji. Obraćanje pažnje na terapijski savez predstavlja deo procesa propisivanja lekova. Osnovni fokus problema je da se doktor ne može interesovati samo za simptom, već i

za sve vidove bolesnikovog iskustva. To poboljšava komunikaciju, promoviše terapijsku alijansu i povećava efikasnost medikamenata, čime se pozitivno utiče na komplijansu²⁸. Ova informacija može pomoći pravljenju dinamičke formulacije, da se može predvideti i registrovati transfer prema leku, uspostaviti zdrav odnos prema njemu i postati svestan faktora koji mogu uticati na terapijsku alijansu. Ovo je značajno za bolesnike koji uzimaju premalo ili previše medikamena ili razvijaju teškotolerišuće neželjene efekte²⁰. Skriveni aspekti terapeutovog ponašanja, uključujući glasovni entuzijazam, govor tela, upotrebu bolesnikovog imena, razlikuju psihijatre sa niskim stepenom bolesnika koji ispadaju iz farmakoterapijskog istraživanja, od onih kod kojih je taj stepen visok. Obračanje pažnje na terapijski savez u prvoj seansi, preveniralo je nepovinoavanje farmakoterapijskom tretmanu. U nekom trenutku prvog intervjua psihijatar bi trebalo da ispita svog bolesnika u vezi očekivanja koja ima u odnosu na propisani tretman, da bi takav tretman bio konzistentan. Ako je tretman izbora suprotan bolesnikovim očekivanjima, mora se delovati edukativno da bi se bolesnik ubedio u korisnost takvog tretmana²¹. Obučavanje bolesnika u ovom pravcu pozitivno utiče na razvoj terapijskog saveza u farmakoterapiji. Svi bolesnici trebalo bi da budu detaljnije informisani o terapijskim, neželjenim i sporednim efektima bilo koje farmakološke supstance koje dobijaju. Sa akutno psihotičnim bolesnicima, naravno, ovaj razgovor mora ponekad sačekati, dok se akutna epizoda ne stavi pod farmakološku kontrolu.

Kombinovani tretman

Uprkos čitavoj istoriji polarizacije između psihoterapeuta i farmakoterapeuta, kombinacija psihoterapije i psihofarmaka (anksiolitika, antidepresiva i antipsihotika) značajna

je za kliničku praksu koju opravdavaju rezultati. Postoje tri metoda kombinovane psihoterapije i farmakoterapije: konkurentni tretman (psihoterapija plus farmakoterapija) za akutnu fazu, sekvencijalni tretman (dodavanje jednog od tretmana za bolesnike koji nemaju odgovor na prethodni tretman u akutnoj fazi) i *cross-over tretman* (prelazak na psihoterapiju u fazi održavanja kod bolesnika koji su prošli akutnu fazu)²⁹.

Ranije se spekulisalo da će transfer biti nepopravljivo kontaminiran uvođenjem lekova. Karasu³⁰ je sproveo istraživanje koje je pokazalo da su ovakvi stavovi prilično neukorenjeni. Ono što se očekuje od kliničara koji kombinuje ove pristupe jeste svesnost o bimodalnoj povezanosti, koja je inherentna ovakvoj dvostrukoj ulozi. Bolesnik se mora istovremeno prihvatati i kao ličnost sa psihološkim smetnjama i kao bolestan centralni nervni sistem. Prvi način gledanja zahteva empatični subjektivni pristup, dok ovaj drugi zahteva pozitivni pristup tipa medicinskog modela. Kliničar mora biti sposoban da prelazi iz jednog u drugi vrlo lako, a da ipak obrati pažnju na uticaj ovog prelaska na bolesnika. Kliničar budućnosti, pored stalne interakcije ova dva pristupa, mora razmišljati i o još jednoj dimenziji bolesnika, a to je pozicija učesnika u planiranju tretmana i lečenja, pozicija koja bi tek trebalo da se ustanovi novim trendovima unapređenja kvaliteta u oblasti mentalnog zdravlja³¹.

Zaključak

Psihoterapija i psihofarmakoterapija, bez obzira na naše terapijske stavove i htenja, prožimaju se uzajamno i doprinose boljitku individue. Istraživanja, kao i klinička praksa, pokazali su da su ove dve metode kompatibilni načini lečenja i da uzajamno pojačavaju svoje učinke, koji su u tim slučajevima znatno veći nego kada se primenjuje samo jedna metoda lečenja.

L I T E R A T U R A

1. *Gabbard GO*. A neurobiologically informed perspective on psychotherapy. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 117–22.
2. *Andreasen NC*. Linking mind and brain in the study of mental illnesses: a project for a scientific psychopathology. *Science* 1997; 275(5306): 1586–93.
3. *Kandel ER*. A new intellectual framework for psychiatry. *Am J Psychiatry* 1998; 155(4): 457–69.
4. *Kandel ER*. Biology and the future of psychoanalysis: a new intellectual framework for psychiatry revisited. *Am J Psychiatry* 1999; 156(4): 505–24.
5. *Amini F, Lewis T, Lannon R, Louie A, Baumbacher G, McGuinness T*, et al. Affect, attachment, memory: contributions toward psychobiologic integration. *Psychiatry* 1996; 59(3): 213–39.
6. *Viinamäki H, Kuikka J, Tiihonen J, Lehtonen J*. Change in monoamine transporter density related to clinical recovery: a case control study. *Nord J Psychiatry* 1998; 52(1): 39–44.
7. *Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR*. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(12): 975–90.
8. *Gabbard GO*. Mind, brain, and personality disorders. *Am J Psychiatry* 2005; 162(4): 648–55.
9. *Gajić T, Pejović M*. Personality and depression relations: Results of reasearch and theoretical considerations. *Engrami* 2001; 23(3): 21–30. (Serbian)
10. *Gajić T*. Termination in psychoanalytic psychotherapy education. [Final Thesis in psychoanalytic psychotherapy education]. Belgrade: School of Medicine; 2004. (Serbian)
11. *Lopičić Z, Milojković M*. Does contemporary psychotherapy follows contemporary society? In: *Ćorić B*, editor. *People talk*. Beograd: Institut za mentalno zdravlje; 1999. p.151–5. (Serbian)
12. *Erić Lj*. Psychotherapy as a method of change and treatment. In: *Erić Lj*, editor. *Psychotherapy*. Beograd: Institute for mental health; 2006. p. 1–20. (Serbian)
13. *Westra HA, Dozois DJ, Marcus M*. Expectancy, homework compliance, and initial change in cognitive-behavioral therapy for anxiety. *J Consult Clin Psychol* 2007; 75(3): 363–73.
14. *Miljenić Č, Čupković I, Gajić T, Đurđić S*. Behavior therapy in re-socialization of schizophrenic patients. In: *Paunović VR*, editor. *Shizophrenia at the boundary of millenia*. Beograd: School of Medicine; 2004. p. 417–32. (Serbian)
15. *Liggin DY, Kay J*. Some neurobiological aspects of psychotherapy. A review. *J Psychother Pract Res* 1999; 8(2): 103–14.
16. *Mundo E*. Neurobiology of dynamic psychotherapy: an integration possible? *J Am Acad Psychoanal Dyn Psychiatry* 2006; 34(4): 679–91.

17. *Lopičić Z.* Supervision as a form of education for psychoanalytic psychotherapists [dissertation]. Beograd: School of Medicine 1997. (Serbian)
18. *Lopičić Z.* Supervision in psychoanalytic psychotherapy. Belgrade: Institute for mental health; 2002. (Serbian)
19. *Lopičić Z.* Education in psychoanalysis and psychoanalytic psychotherapy. In: *Erić Lj.*, editor. Psychotherapy. Beograd: Institute for mental health; 2006. p. 113–23. (Serbian)
20. *Mintz D.* Psychodynamic Trojan horses: using psychopharmacology to teach psychodynamics. *J Am Acad Psychoanal Dyn Psychiatry* 2006; 34(1): 151–61.
21. *Gabbard GO.* Psychodynamic Psychotherapy in Clinical Practice. Washington: American Psychiatric Press; 1994.
22. *Rickles WH.* Listening to Prozac, with the third ear: a psychoanalytic theory of psychopharmacology. *J Am Acad Psychoanal Dyn Psychiatry* 2006; 34(4): 709–33.
23. *Thompson EM, Brodie HK.* The psychodynamics of drug therapy. *Curr Psychiatr Ther* 1981; 20: 239–51.
24. *Groves JE.* Taking care of the hateful patient. *N Engl J Med* 1978; 298(16): 883–7.
25. *Gutheil TG.* The psychology of psychopharmacology. *Bull Menninger Clin* 1982; 46(4): 321–30.
26. *Appelbaum PS, Gutheil TG.* Drug refusal: a study of psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry* 1980; 137(3): 340–6.
27. *Book HE.* Some psychodynamics of non-compliance. *Can J Psychiatry* 1987; 32(2): 115–7.
28. *Krupnick JL, Sotsky SM, Simmens S, Moyer J, Elkin I, Watkins J,* et al. The role of the therapeutic alliance in psychotherapy and pharmacotherapy outcome: findings in the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64(3): 532–9.
29. *Segal ZV, Kennedy SH, Coben NL; CANMAT Depression Work Group.* Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. V. Combining psychotherapy and pharmacotherapy. *Can J Psychiatry* 2001; 46 Suppl 1: 59S–62S.
30. *Karasu TB.* Psychotherapy and pharmacotherapy: toward an integrative model. *Am J Psychiatry* 1982; 139(9): 1102–13.
31. *Stamatović-Gajić B, Đukić-Dejanović S, Lopičić Z.* Quality in mental healthcare – a new framework for improvement of services. *Medicus* 2007; 8(2): 54–7.

Rad je primljen 11. XII 2007.



Hiperbarična medicina i urgentna stanja

Hyperbaric medicine in emergencies

Milorad Rabrenović*, Radomir Matunović†, Violeta Rabrenović‡,
Veljko Todorović§, Dušan Mićević¶, Uroš Zoranović||

Vojnomedicinska akademija, *Centar za hitnu pomoć, †Klinika za kardiologiju,
‡Klinika za nefrologiju, §Klinika za vaskularnu hirurgiju, Beograd; §Uprava za
zdravstvo Ministarstva odbrane Vojske Srbije, Beograd;
¶Zavod za hiperbaričnu medicinu, Beograd

Ključne reči:

hiperbarična oksigenacija; lečenje; kiseonik; medicina,
urgentna; dekompresiona bolest; embolija vazduhom;
trovanje ugljenmonoksidom.

Key words:

hyperbaric oxygenation; therapeutics; oxygen;
emergency medicine; decompression sickness;
embolism, air; carbon monoxide poisoning.

Uvod

U urgentnoj medicini postoji nekoliko priznatih indikacija za primenu hiperbarične oksigenoterapije (HBOT), kao što su dekompresiona bolest (DB), barotraumska gasna embolija (BGE), trovanja ugljen-monoksidom, cijanidom i vodonik-sulfidom, kao i gasna gangrena. Osnovna dilema je da li je lista urgentnih stanja u kojima treba primenjivati hiperbaričnu oksigenaciju ovim iscrpljena ili nije i da li je hiperbarična medicina kao grana medicine pravilno pozicionirana u odnosu na službu urgentne medicinske pomoći.

Opravdanost ovog pitanja potvrđuje delovanje HBOT na organizam. Udisanjem vazduha pri normalnom pritisku hemoglobin je saturisan kiseonikom 97%, a u 100 ml krvi ima ga 19,5% v/v hemijski vezanog i 0,32% v/v rastvorenog. Udisanjem kiseonika u hiperbaričnim uslovima do 3 atmosfere, rastvoreni kiseonik u plazmi raste do 6% v/v, dok hemoglobin vezuje do 20,1% v/v kiseonika hemijskim putem¹. Tako se odgovara na metaboličke zahteve organizma i onda kada je količina hemoglobina nedovoljna za prenos potrebnih količina kiseonika.

Danas, uglavnom, prevladava mišljenje da HBOT treba koristiti kao terapijsku meru kod hroničnih stanja, dok pojedini lekari samo barotraumu svrstavaju u akutne indikacije i veoma retko pominju hiperbaričnu medicinu²⁻⁴.

Osnovni princip dejstva HBOT je kontrolisano dejstvo 100% kiseonika pod pritiskom većim od jedne atmosfere na bolesnike u hiperbaričnim komorama. U hiperbaričnim komorama koje se danas koriste u kliničke svrhe koristi se isključivo kiseonik. One su nastale iz komora predviđenih za

fiziološka testiranja, zatim rekompresionih komora za profilaktičku dekompresiju i dekompresiju na površini⁵. Bolesnici u hiperbaričnim komorama izlažu se pritisku u terapijskom odnosu od 2,0 do 2,8 atmosfera, najčešće u trajanju od 60 ili 90 min. Postoje protokoli za lečenje raznih bolesti, ali pritisak i trajanje tretmana uglavnom se određuju individualno. Reč hiperbarično znači „dešavanje pod višim pritiskom u odnosu na normalan atmosferski pritisak“⁶.

Delovanje hiperbaričnog kiseonika zasnovano je na njegovoj fizičkoj rastvorljivosti u plazmi i difuziji kroz membranu ćelija. Za kiseonik rastvoren u plazmi nije potreban nikakav hemijski činilac za klasičan transport. Zbog toga je i kod kompromitovanog krvnog suda obezbeđeno normalno snabdevanje organizma kiseonikom. Povišeni pritisak i sam deluje kao fizička sila, što povoljno utiče na edeme. Dejstvo HBOT dovodi do vazokonstrikcije koja redukuje protok krvi, ali efektivna oksigenacija ćelija obezbeđena je i ako je protok oslabljen zbog visokog parcijalnog pritiska kiseonika. Parcijalni pritisak kiseonika u normalnim uslovima, pri udisanju vazduha uvek je viši od 100 mmHg, a tokom disanja u hiperbaričnim uslovima čistog kiseonika dostiže od 1 500 do 2 200 mmHg pri izlaganju pritisku od 2,2 do 2,8 atmosfere. U hiperbaričnim uslovima kiseonik se rastvara u krvi i telesnim tečnostima 20 puta više nego u normobaričnim uslovima^{7,8}.

Savremena upotreba HBOT u kliničkoj praksi počela je 1965. godine i opisana je u radovima Churchill-Davidson i sar.⁹ i Boerema i sar.¹⁰. Podvodno medicinsko društvo (UMS) formiralo je 1976. godine Hiperbarički kiseonički komitet sa zadatkom da svake druge godine objavljuje izveštaje prihvaćenih medicinskih stanja¹¹.

Urgentna stanja

Izvesno je da HBOT danas ima svoje mesto kao lek izbora u DB i BGE, zajedno sa drugim terapijskim postupcima u hitnim stanjima, gde se uz pomoć kiseonika u hiperbaričnim uslovima otklanja hipoksija tkiva i redukuju efekti vazdušne embolije uzrokovani gasnim mehurićima¹². Kao lek izbora HBOT se primenjuje i u trovanjima ugljen-monoksidom, vodonik-sulfidom i cijanidima. Koliki je efekat hiperbaričnog kiseonika može se videti iz sledećeg: vreme poluraspada ugljen-monoksida udisanjem vazduha na nivou mora iznosi 5,3 sati, dok udisanjem 100% kiseonika, takođe na nivou mora, to vreme iznosi 1,3 sata, da bi udisanjem 100% kiseonika na pritisku do 3 apsolutne atmosfere (ata) bilo 23 minuta¹³⁻¹⁵. U urgentnim situacijama svaki gubitak vremena drastično smanjuje šanse za preživljavanje, a u daljem lečenju pruža mogućnosti za pojavu sekvela. I u veoma često kombinovanim trovanjima cijanidima i ugljen-monoksidom, preporučuje se HBOT kao dopuna u lečenju¹⁶.

Gasna gangrena predstavlja jednu od najčešćih indikacija za primenu HBOT. Kiseonik je, sam po sebi, bakteriostatican i baktericidan za anaerobne mikroorganizme iz roda *Clostridium* (C.). Od opisanih 150 sojeva, samo šest su izazivači gasne gangrene kod ljudi: *C. perfringens*, *C. septicum*, *C. bifermensans*, *C. sporogenes*, *C. fallax* i *C. novyi*. Primena HBOT dovodi do inhibicije alfa toksina, dok na uništavanje bakterije ne utiče. Alfa toksin je glavni činičac u razvijanju nekrotizirajućeg miozitisa, odnosno destrukcije mišića. Mada HBOT ne isključuje hirurške procedure, niti antibiotsku terapiju, veoma je važan činičac sa dokazanim povoljnim učinkom¹⁷.

Danas listu akutnih (urgentnih) stanja preporučuju *Undersea and Hyperbaric Medical Society* (UHMS), koje je lider za pitanja ronjenja i hiperbarične medicine u SAD, i *American College of Hyperbaric Medicine* (ACHM): trovanja cijanidom i ugljen-monoksidom, arterijski gasni embolizam centralnog nervnog sistema (CNS), dekompresiona bolest, anemija uzrokovana velikim gubitkom krvi, nekrotizirajući fasciitis, gasna gangrena, kraš povrede i kompartment sindrom, periferna ishemija, uključujući kompartment sindrom, opekotine, ujed braon pauka i ponovno ušivanje otknutih ekstremiteta.

Ovim spiskom navedene organizacije ne zatvaraju listu, već smatraju da ona može biti proširena. Zapravo, insistiraju da se lista dopuni kroz naučne studije i pozitivnu kliničku praksu.

U osnovi svih urgentnih stanja je šok koji predstavlja akutni, generalizovani poremećaj perfuzije tkiva. Smrt nastupa zbog nemogućnosti da se zadovolje metaboličke potrebe tkiva za kiseonikom i da se iz tkiva uklone toksične materije. Funkcija ćelija narušena je i to posebno na nivou mitohondrijskog aparata. S druge strane, upravo mitohondrije pasivnom difuzijom koriste 80% kiseonika, dok 20% koriste supcelularni organi (mikrozomi, nukleus, plazma membrana...). Uzimajući u obzir ovu činjenicu, mišljenja smo da se lista može proširiti.

Ratliff i sar.¹⁸ ispitivali su karakterističnu leziju miokarda koja je patognomonična za hipovolemijski šok. Te

lezije imaju značajan udeo u nastanku srčane insuficijencije u šoku. Utvrdili su da lezije reaguju na hiperbaričnu oksigenaciju i da daju reverzibilan odgovor. Kosongov i sar.¹⁹ dokazali su da se kod traumatskog šoka ranom primenom HBOT u postperfuzionom periodu postižu bolji rezultati. Barcal i sar.²⁰ još 1975. godine, na osnovu svojih ispitivanja bolesnika u kardiogenom šoku nakon akutnog infarkta miokarda, utvrdili su da tretman HBOT može imati sličan efekat kao što ima primena intraaortnog kontrapulzativnog balona¹⁸.

Akutna ishemija ekstremiteta dovodi do promena u mikrocirkulaciji, protoku i transportu materija, naročito zbog narušenog integriteta membrana intravaskularnog i ekstravaskularnog prostora i nastalog edema u ishemičnom mišiću. Upravo je studija Nylandera i sar.²¹ iz 1985. godine pokazala značajnu redukciju postishemičnog i postoperativnog edema kod bolesnika tretiranih HBOT. Takav efekat se zadržavao 40 sati posle tretmana, pa je ponovljenim izlaganjem HBOT stimulisan aerobni metabolizam s posledničnim sniženjem nivoa aktivnosti fosforilaze, kao markera mišićnog oštećenja.

Mozak koristi 20–25% ukupno utrošenog kiseonika u ljudskom organizmu, zbog čega smetnje u cerebralnoj cirkulaciji ili u dotoku kiseonika vode ka hipoksiji, odnosno ishemiji. S obzirom na to da mozak ima najveće energetske potrebe, a nema mogućnost stvaranja rezervi kiseonika, niti formiranja kolateralnog krvotoka, to je veoma osetljiv organ i produžena ishemija dovodi do nepovratnog gubitka neurona. Kako je hiperbarični kiseonik najefikasniji supstrat za popravak hipoksije i ishemije, evidentno je da postoji opravdanost korišćenja HBOT kod svakog bolesnika sa povredom mozga²². Takođe, HBOT ima veoma značajnu ulogu kod cerebrovaskularnih poremećaja i traumatskih oštećenja mozga i akutnih povreda kičmene moždine²³. Jedno je sigurno, a to je da HBOT daje dragocenu prednost u vremenu do primene drugih dijagnostičkih i terapijskih procedura kod akutnih povreda mozga i kičmene moždine^{24,25}. To potvrđuju i kliničke studije koje su se bavile odnosom HBOT i traumatskih povreda mozga u kojima je nedvosmisleno pokazano da je smrtnost smanjena za 60%. Takođe, izlaganje bolesnika HBOT tokom 1,5 sati u trajanju od 5 do 7 dana nakon operacije, dovelo je do izrazitog poboljšanja cirkulacije i metaboličkih procesa u CNS²⁶.

Na listu urgentnih indikacija za HBOT mogli bi biti uvršteni i: nagli gubitak sluha, zujanje u ušima, vrtoglavica, čiji uzrok je ishemija. Poznati su pozitivni rezultati lečenja iznenadnog gubitka sluha i zujanja kod vojnika nakon eksplozije ili pucnja, kada je prosečno 16 seansi tretmana, započetog odmah nakon traume, dovelo do izlečenja²⁷.

Kod nas, HBOT se još uvek nije izborila za mesto u sastavu urgentnih službi kao rutinski postupak, ali u organizovanim urgentnim službama sveta tendencija je da jedinice sa hiperbaričnim komorama usko sarađuju sa trauma centrima i centrima za hitnu pomoć, gde su i fizički uz njih smeštene. Danas, Kina, Rusija i Japan imaju najveći broj komora u funkciji i te zemlje su najdalje otišle u njihovoj primeni i iskorišćenosti.

Vreme je da na isti način i mi razmotrimo mesto hiperbarične medicine i da prilikom zbrinjavanja raznih urgentnih stanja, hiperbarični centri preuzmu aktivnu ulogu u sklopu urgentnih i trauma centara, za šta ima puno opravdanja.

Zaključak

Imajući u vidu mali broj kontraindikacija, primena HBOT od velike je koristi u zbrinjavanju urgentnih stanja, naročito u kombinaciji sa hirurškim i medikamentnim procedurama.

L I T E R A T U R A

1. Oriani G, Marroni A, Wattel E, editors. Handbook on hyperbaric medicine. Berlin: Springer Verlag; 1996.
2. Gabb G, Robin ED. Hyperbaric oxygen. A therapy in search of diseases. Chest 1987; 92(6): 1074–82.
3. Mills J, Ho MT, Trunkey D. Emergency medicine. Beograd: Savremena administracija; 1985. (Serbian)
4. Vučović D. Emergency medicine. Beograd: Obeležja; 2002. (Serbian)
5. Gašović S. Handbook for professional and military diving. Split: Grafforna; 1997. (Croatian)
6. Gošović S. Safety diving. Split: Jumena; 1986. (Croatian)
7. Toubey JE, Davis JC, Workman WT. Hyperbaric oxygen therapy. Orthop Rev 1987; 16(11): 829–33.
8. Grim PS, Gottlieb LJ, Boddie A, Batson E. Hyperbaric oxygen therapy. JAMA 1990; 263(16): 2216–20.
9. Churchill-Davidson I, Sanger C, Thomlinson RH. High-pressure oxygen and radiotherapy. Lancet 1955; 268(6874): 1091–5.
10. Boerema I, Huiskes JW, Kroll JA, Kroon B, Lokin E, Meyne NG. High atmospheric pressure as an aid to cardiac surgery. Arch Chir Neerl 1956; 8(3): 193–211.
11. The Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS), Hyperbaric Oxygen Therapy Committee. Guidelines: Indications for Hyperbaric Oxygen. Kensington: UHMS; 2000.
12. Edmonds C, Lowery C, Pennefather J. Diving and subaquatic medicine. 3rd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd; 1994.
13. End E, Long CW. Oxygen under pressure in carbon monoxide poisoning. J Ind Hyg Toxicol. 1942; 24: 302–6.
14. Pace N, Strajman E, Walker EL. Acceleration of carbon monoxide elimination in man by high pressure oxygen. Science 1950; 111(2894): 652–4.
15. Britten JS, Myers RA. Effects of hyperbaric treatment on carbon monoxide elimination in humans. Undersea Biomed Res 1985; 12(4): 431–8.
16. Hill GB, Osterhout S. Experimental effects of hyperbaric oxygen on selected clostridial species. II. In-vitro studies in mice. J Infect Dis 1972; 125(1): 26–35.
17. Brummelkamp WH, Hoogendijck J, Boerema I. Treatment of anaerobic infections (clostridial myositis) by drenching tissues with oxygen under high atmospheric pressure. Surgery 1961; 49: 299–302.
18. Ratliff NB, Hackel DB, Mikat E. The effect of hyperbaric oxygen on the myocardial lesions of hemorrhagic shock in dogs. Am J Pathol 1967; 51(3): 341–9.
19. Kosonogov LF, Leonov LN, Shapovalova NV, Rodionov VN, Magomedov AG. Extracorporeal perfusion and hyperbaric oxygenation in the treatment of severe traumatic shock. Anesteziol Reanimatol 1978; (6): 24–9. (Russian)
20. Barcal R, Emmerova M, Sova J, Topinka I, Hadravsky M. Hyperbaric oxygen therapy of cardiogenic shock in acute stage of myocardial infarction. Cas Lek Cesk 1975; 114: 259–62. (Czech)
21. Nylander G, Lewis D, Nordström H, Larsson J. Reduction of postischemic edema with hyperbaric oxygen. Plast Reconstr Surg 1985; 76(4): 596–603.
22. Helms AK, Whelan HT, Torbey MT. Hyperbaric oxygen therapy of cerebral ischemia. Cerebrovasc Dis 2005; 20(6): 417–26.
23. Zhang JH, Lo T, Mychaskiw G, Colohan A. Mechanisms of hyperbaric oxygen and neuroprotection in stroke. Pathophysiology 2005; 12(1): 63–77.
24. Jain KK. Textbook of hyperbaric medicine. Seattle: Hogrefe&Huber; 2004.
25. Dekleva N. Hyperbaric medicine. Užice: Lapčević; 1997. (Serbian)
26. Rockswold GL, Ford SE, Anderson DC, Bergman TA, Sherman RE. Results of a prospective randomized trial for treatment of severely brain-injured patients with hyperbaric oxygen. J Neurosurg 1992; 76(6): 929–34.
27. Živković M, editor. Hyperbaric and subaquatic medicine. Beograd: Nauka; 1977. (Serbian)

Rad je primljen 1. IV 2008.



Hirurško lečenje Arnold-Chiari malformacije tip I kod odrasle bolesnice

Surgical treatment of Arnold-Chiari malformation type I in an adult patient

Marko Marković*, Iva Berisavac*, Vladimir Bojović†, Bojan Kostić‡, Vuk Đulejić§

Kliničko-bolnički centar „Zemun“, *Neurohirurška služba, †Neurološka služba, ‡Služba anestezijske i reanimacije, Zemun; Medicinski fakultet, §Institut za anatomiju, Beograd

Apstrakt

Uvod. Hernijacija tonzila cerebeluma kroz *foramen magnum* u cervikalni spinalni kanal uz obliteraciju cerebelomedularne cisterne glavna je karakteristika Arnold-Chiari malformacije tip I (ACM I). Radi se o malformaciji kongenitalnog porekla, mada su opisani i sporadični, stečeni oblici. **Prikaz bolesnika.** U radu je prikazana bolesnica stara 45 godina, sa ACM I bez siringomijelije koja se prezentovala retkom i neobičnom kliničkom slikom i nuklearnom magnetnom rezonancijom (MR) mozga, kao i efekat dekompresivne hirurgije u terapiji ove malformacije. Bolesnica je primljena na Odeljenje neurohirurgije sa izraženom trunkalnom ataksijom koja je nastala i pogoršavala se tokom šest godina. Kvadrupareza umereno teškog stepena sa većom zahvaćenošću donjih ekstremiteta i znaci oštećenja kranijalnih nerava pojavili su se sedam meseci pre prijema, sa postepenim pogoršanjem do dana prijema. Posle MR pregleda na kome je viđena tonzilarna hernijacija teškog stepena, urađena je subokcipitalna medijalna kraniektomija sa resekcijom luka atlasa i laminektomijom C2 što je kod bolesnice dovelo do značajnog kliničkog poboljšanja i kvalitetnijeg života. **Zaključak.** Dekompresivna hirurška intervencija u vidu subokcipitalne medijalne kraniektomije sa resekcijom luka atlasa i po potrebi laminektomijom C2, uz mikrohiruršku resekciju vrha tonzila i plastiku dure graftom, predstavlja metodu izbora u lečenju teških oblika ACM I bez siringomijelije.

Ključne reči:

anomalija, arnold-chiari; siringomijelija; odrasle osobe; lečenje; dekompresija, hirurška; kraniektomija; neurohirurške procedure.

Abstract

Background. Herniation of the cerebellar tonsils through the *foramen magnum* into the cervical spinal canal with obliteration of the cerebellomedullary cistern is the primary feature of Arnold-Chiari type I malformation (ACM I). It is considered to be congenital malformation, although there have been reported cases of an acquired form. **Case report.** We presented a female patient, 45-year old, with ACM I without syringomyelia as a rare and unusual clinical image, as well as the effect of decompressive surgery in the treatment of this malformation. The patient was admitted to the Department of Neurosurgery with clinical signs of truncal ataxia worsening during the last six years. Moderate quadripareisis with predominant lower extremity involvement and the signs of the cranial nerves damages occurred during the last seven months before admission, with progressive clinical course up to the date of admission. Neurosurgical treatment that included suboccipital medial craniectomy with resection of posterior arch C1 vertebrae and C2 laminectomy resulted in a significant clinical improvement and a much better quality of life. **Conclusion.** Posterior craniovertebral decompression with microsurgical reduction of the cerebellar tonsils and placement of an artificial dural graft is a treatment of choice in severe forms of ACM I without syringomyelia.

Key words:

arnold-chiari malformation; syringomyelia; adult; treatment; decompression, surgical; craniotomy; neurosurgical procedures.

Uvod

Hernijacija tonzila cerebeluma kroz *foramen magnum* u cervikalni spinalni kanal uz obliteraciju cerebelomedularne cisterne je glavna karakteristika Arnold-Chiari malformacije (ACM) tip I (ACM I). Malformacija je kongenitalnog porekla, mada su opisani i sporadični stečeni oblici. Opisane su dve forme ACM I: bez i sa pridruže-

nom siringomijelijom. Oblici bez siringomijelije često su asimptomatski, mada se u zavisnosti od težine tonzilarne hernijacije može javiti različita simptomatologija, od subokcipitalne glavobolje i bola u vratu do simptoma i znakova oštećenja pojedinih kranijalnih nerava, ataksije i, ređe, motornog deficita. Oblici sa siringomijelijom su češći (50 do 70%) i daju raznovrsnu neurološku simptomatologiju¹. Simptomi se najčešće ispoljavaju u najranijem ži-

votnom dobu, mada se mogu javiti tek u adolescenciji, a još ređe u odraslom dobu.

Lečenje simptomatskih oblika ACM I je hirurško i sastoji se od dekompresije struktura u predelu kranio-cervikalnog prelaza što se postiže subokcipitalnom medijalnom kraniektomijom sa resekcijom luka atlasa i, po potrebi, laminektomijom drugog vratnog pršljena.

Prikazujemo bolesnicu u dobi od 45 godina sa ACM I bez siringomijelije, sa retkom i neobičnom kliničkom slikom i nuklearnom magnetnom rezonancijom (MR) mozga, koja je izlečena dekompresivnom hirurgijom.

Prikaz bolesnika

Kod bolesnice, stare 45 godina, šest godina pre prijema na Odeljenje neurohirurgije Kliničko-bolničkog centra „Zemun“ javila se nestabilnost pri hodu kao i poremećaj u održavanju ravnoteže. Tegobe su se održavale i bile istog intenziteta tokom narednih nekoliko godina. Sedam meseci pre prijema javila se slabost u rukama (ispuštanje predmeta), a hod se dodatno pogoršao zbog pojave spastične slabosti donjih ekstremiteta. U istom vremenskom periodu javili su se problemi sa gutanjem (otežano gutanje tečnosti) i smetnje govora (otežana artikulacija, dizartričan govor). Od tada, do dana prijema, intenzitet tegoba je blago progredirao.

Pri prijemu, bolesnica je bila svesna, orjentisana, pokretna samo uz značajnu tuđu pomoć, u relativno dobrom opštem stanju.

Vrat je bio ograničeno pokretan i bolan.

Na kranijalnim nervima nađeni su sledeći ispadi: diplopije pri pogledu u stranu, nistagmus sa značajnom rotatornom komponentom pri lateralnom pogledu, blaga hipestezijska desne strane lica, obostrano pareza mekog nepca, otežano gutanje, dizartričan govor.

Na gornjim i donjim ekstremitetima nađeni su obostrano življi miotatski refleksi, uz diskretno izražen spasticitet. Motorna slabost bila je izraženija na donjim ekstremitetima (umerenog stepena), a na rukama je bila prisutna u blažem stepenu.

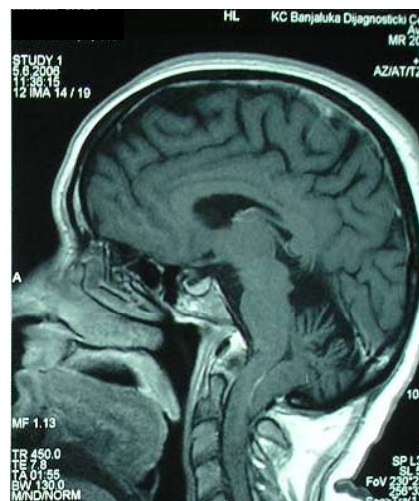
Hod je bio teško izvodljiv, ataksično-spastičnog tipa.

Cerebelarni znaci bili su pozitivni, uz jako naglašenu trunakalnu ataksiju.

U celini posmatrano, u neurološkom nalazu dominirali su trunakalna ataksija, jako otežan hod ataksično-spastičnog tipa, ispadi kranijalnih nerava i kvadripareza umerenog stepena.

Pregledom mozga i cervikalne kičme MR tehnikom viđen je veliki prolaps tonzila cerebeluma u spinalni kanal do donje ivice C2 uz obliteraciju cerebelomedularne cisterne, bez siringomijelične šupljine u cervikalnom segmentu kičmene moždine i cervikotorakalnom prelazu (slika 1). Postojala je, takođe, kompresija produžene moždine od strane descendiranih tonzila, a kao uzgredni nalaz opisana su cistična proširenja obe pontocerebelarne cisterne. Ovakvim MR nalazom jasno je dokazana ACM I.

Kao dopunska dijagnostička metoda urađeni su somatosenzorno evocirani potencijali (SSEP) nervusa medijanusa. Dobijeni su dobro izraženi i reproducibilni odgovori na sva



Sl. 1 – Preoperativna nuklearna magnetna rezonancija mozga (lateralna projekcija, T1/T2 sekvenca):

veliki prolaps tonzila malog mozga u spinalni kanal do donje ivice C2, uz obliteraciju cerebelomedularne cisterne i kompresiju na produženu moždinu; nema siringomijelične šupljine u cervikalnom segmentu kičmene moždine i cervikotorakalnom prelazu

tri nivoa detekcije sa produženom latencijom cervikalnog N/P13 talasa preko 2,5 ms od erbovog odgovora, odnosno preko 3 SD od referentne vrednosti; latencija N19 obostrano produžena kao i centralno vreme provođenja (CCT) odnosno intertalasna razlika N13–N19 desno 7,2 levo 7,8 oko 50% od referentne vrednosti. Ovakav nalaz ukazivao je na disfunkciju somatosenzornog provođenja proksimalno od mesta detekcije (C7), odnosno na znake kompresivne mijelopatije (kompresija donjeg dela medule oblongate i gornjeg dela cervikalne kičmene moždine).

Tri dana po prijemu, posle odgovarajuće pripreme, bolesnica je operisana. Urađena je subokcipitalna medijalna kraniektomija sa resekcijom luka atlasa i laminektomijom C2, dura je standardno otvorena u obliku slova Y nakon čega se pristupilo mikrohirurškoj eksploraciji i subpijalnoj resekciji vrhova cerebelarnih tonzila. Dorzalna strana medule oblongate i početni deo medule spinalis su usled kompresije bili pomereni napred. U svrhu dodatne dekompresije urađena je plastika dure sintetskim biokompatibilnim grafitom, nakon čega je suturna linija zalivena fibrinskim lepkom (Beriplastom) radi sprečavanja postoperativne likvoreje. Operativna rana zatvorena je gustom postavljanim šavovima na uobičajeni način.

Neposredni postoperativni tok protekao je uredno, bez komplikacija. Trećeg postoperativnog dana bolesnica je „vertikalizovana“ i, tokom celog ranog postoperativnog perioda, svakodnevno (dva puta dnevno) sprovedena je fizikalna terapija. Rana je uredno zarasla *per primam*, konci izvađeni desetog postoperativnog dana.

Prilikom otpusta (jedanaestog postoperativnog dana) bolesnica je hodala uz manju tuđu pomoć, nego preoperativno. Hod je poboljšán, pre svega, zbog značajno manje trunakalne ataksije. Motorna slabost donjih ekstremiteta bila je malo blažeg stepena nego preoperativno, a na gornjim ekstremitetima motorna snaga bila je uredna. Nalaz na kranijalnim nervima bio je značajno bolji: akt gutanja i govor uredni, diplopije pri lateralnom pogledu nestale, senzibilitet na licu

uredan, nistagmus manje izražen (izgubila se rotatorna komponenta). Cerebelarni znaci bili su negativni, izuzev još uvek prisutne blage trunkalne ataksije.

Urađen je kontrolni MR pregled na kome se videlo da je donji pol tonzila bio približno u nivou *foramen occipitale magnum* („normalizacija“ pozicija tonzila), kao i da nije bilo kompresije na produženu moždinu i medulu spinalis, uz normalizaciju cerebrosposinalnog likvornog puta (slika 2).



Sl. 2 – Nuklearna magnetna rezonancija mozga dve nedelje nakon operacije (lateralna projekcija, T1/T2 sekvenca): donji pol tonzila približno u nivou *foramen occipitale magnum* („normalizacija“ pozicija tonzila) bez kompresije na produženu i kičmenu moždinu

Na prvom kontrolnom pregledu, mesec i po dana nakon operativnog zahvata, bolesnica je samostalno hodala uz pomoć štapa. Imala je diskretnu slabost donjih ekstremiteta bez znakova spasticiteta, dok na gornjim ekstremitetima nije bilo ispada motorike i senzibiliteta. Neurološki nalaz na kranijalnim nervima bio je potpuno uredan. Trunkalna ataksija, koja je bila dominantan klinički znak pre operativnog zahvata, u potpunosti se povukla.

Tri meseca nakon prvog kontrolnog pregleda stanje bolesnice se potpuno stabilizovalo. Hodala je samostalno bez pomagala, snaga miškulature donjih ekstremiteta bila je sasvim zadovoljavajuća i nije bilo neuroloških ispada.

Diskusija

Većina bolesnika sa ACM I je u dečijem ili adolescentnom životnom dobu. Tako Alzate i sar.², u kliničkoj seriji od 66 bolesnika, iznose da je preko dve trećine bolesnika imalo manje od 20 godina, a srednje životno doba u momentu postavljanja dijagnoze bilo je 15 godina. Incidencija ACM I je oko 0,56% dijagnostikovano MR, i nešto se češće javlja kod osoba ženskog pola³.

Naša bolesnica sa 45 godina jedan je od ređih bolesnika sa poznom manifestacijom ACM.

Metoda MR endokranijuma i cervikalne kičme je metoda izbora u dijagnostici ACM I. Kada MR pregled nije moguće izvesti iz bilo kojih razloga kompjuterizovana tomografija (KT)/mijelografija je dobra alternativa uz napomenu da je vizualizacija kičmene moždine dosta slabija i ograničena⁴.

Iako po definiciji ACM I predstavlja hernijaciju cerebelarnih tonzila ispod nivoa *foramen magnum*, to ne znači istovremeno da je svaka hernijacija klinički značajna, tj. da dovodi do pojave simptoma i znakova bolesti. Meadows i sar.⁵ navode da je 14% bolesnika sa tonzilarnom hernijacijom većom od 5 mm asimptomatsko, a Elster i Chen⁶ iznose da je čak 30% bolesnika sa tonzilarnom hernijacijom između 5 i 10 mm bez kliničkih manifestacija. Ipak, na osnovu brojnih kliničkih i MR studija više autora prihvatilo je da se hernijacija veća od 5 mm može smatrati „značajnom“^{7,8}.

Alzate i sar.² navode da je kod 66% bolesnika vrh tonzila između *foramena magnum* i C1, kod 30% između C1 i C2, a kod samo 4% bolesnika u nivou ili ispod C2.

Kod prikazane bolesnice vrh tonzila cerebeluma na preoperativnom MR je u nivou donje ivice drugog vratnog pršljena što predstavlja težak stepen tonzilarnе hernijacije. Vidljiva je kompresija na medulu oblongatu (slika 1), što objašnjava nastanak bulbarnog sindroma i kvadripareze u preoperativnom neurološkom nalazu.

U novije vreme, u dijagnostičkom protokolu posebno su aktuelne dinamičke MR studije kojima se određuje protok likvora u okolini *foramen magnum* i pripadajućih struktura. *Cine-mode* MR prikazuje tip protoka u toku srčanog ciklusa i može pokazati protok iznad i ispod kranio-cervikalnog prelaza i time ukazati da li se radi o kompresiji medule ili prisustvu siringomijelične šupljine. Posebno značajna je primena *cine-mode* MR pre- i postoperativno čime se određuje koliki je postignuti efekat dekompresije kranio-cervikalnog prelaza⁹. Glavni nedostatak te dijagnostičke metode je relativno veliki broj lažno pozitivnih, kao i lažno negativnih nalaza.

U dijagnostičkom ispitivanju ACM SSEP nervusa medijanusa i nervusa tibijalisa dopunska je metoda koja treba da detektuje stepen funkcionalnih promena u dorzalnim somatosenzornim putevima. Prema podacima Chiappa¹⁰, pre pojave motornih ispada kao posledica kompresije donjeg dela medule oblongate i gornjeg dela kičmene moždine produžava se latencija N/P13 talasa i CCT kroz moždano stablo.

Kod naše bolesnice dobijena je produžena latencija cervikalnog N/P13 talasa kao i produženo CCT kroz moždano stablo, što ukazuje na znake kompresivne mijelopatije nastale kao posledica velikog prolapsa cerebelarnih tonzila.

Kliničko ispoljavanje bolesti svakako zavisi od stepena tonzilarnе hernijacije i udruženosti sa siringomijelijom, tako da su asimptomatski slučajevi retki kod ACM I sa siringomijelijom, dok su motorni deficit i ispadi senzibiliteta često prisutni⁵. Glavobolja je vodeći simptom kod većine bolesnika, a bolovi i ukočenost vrata, ramena i ruku često su prisutni i intenzitet se pojačava po Valsalva testu – na kašljanje, kijaenje i sl.

Bolesnici sa takvim tegobama odlično reaguju na dekompresivnu hiruršku intervenciju, tako da postoperativno, po pravilu, dolazi do značajnog poboljšanja i nestajanja smetnji. Ispadi senzibiliteta u vidu hipestezija i dizestezija u gornjim ekstremitetima nešto su manje zastupljeni (kod oko 30% bolesnika), i to prevashodno kod bolesnika sa siringomijelijom. I kod ovih bolesnika utvrđen je dobar efekat dekompresivne hirurške intervencije (sa ili bez urađenog siringosubarahnoidnog šanta), tako da kod 50% tih bolesnika

dolazi do potpune normalizacije senzorne funkcije, a kod približno istog procenta do značajnog poboljšanja².

Još ređe zastupljen je motorni deficit na gornjim i donjim ekstremitetima kod ACM I (kod oko 12%) i to, po pravilu, kod bolesnika sa siringomijelijom². Nešto slabiji i sporiji je odgovor na dekompresivnu hirurgiju u toj grupi bolesnika, mada se vremenom i većina tih bolesnika dobro oporavi. Ispadi kranijalnih nerava (oko 20%) i ataksija (oko 6%) prisutni su kod manjeg broja bolesnika sa ACM I². Kod bolesnika sa ACM I bez siringomijelične šupljine u cervikalnoj kičmenoj moždini, kao što je bio slučaj kod naše bolesnice, prisustvo motornog deficita i trunkalna ataksija kao dominantan preoperativni neurološki znak dosta je retka pojava. Ovakav neurološki nalaz i izraženi bulbarni sindrom uzrokovani su kompresijom značajno descendiranih cerebelarnih tonzila na medulu oblongatu i medulu spinalis.

Hirurška dekompresija cerebeluma i cervikalne kičmene moždine predložena je kao metoda izbora u lečenju ACM I još u tridesetim godinama prošlog veka. Zapušavanje obeksa četvrte moždane komore mišićem u pokušaju da se blokira dotok likvora u centralni kanal nije se pokazalo korisnim i nosilo je veliki rizik od brojnih komplikacija, te je napušteno i zabranjeno u velikom broju centara. U današnje vreme predeo obeksa pažljivo se izbegava prilikom intraoperativne manipulacije, tako da se komplikacije u vidu oštećenja donjeg dela moždanog stabla retko opisuju². Opisani su do danas brojni tehnički aspekti i varijante subokcipitalne dekompresivne kraniektomije. Neki autori predlažu izvođenje kraniektomije većih dimenzija, ali zbog opisane ptoze cerebelarnih hemisfera danas prevladuje mišljenje da je mala subokcipitalna medijalna kraniektomija (dimenzija oko 2x2 cm), sa resekcijom luka atlasa, dovoljna i efikasna kod većine bolesnika¹¹. Drugi navode da se samom kraniektomijom bez otvaranja dure postiže dovoljan dekompresivni efekat¹², dok pojedini autori predlažu otvaranje dure, ali ne i arahnoidne^{12,13}. U velikom broju neurohirurških centara uobičajena je praksa da se uradi mikrohirurška redukcija cerebelarnih tonzila, ali je relativno mali broj izveštaja u kojima je ova procedura opisana¹⁴. Kod većine bolesnika, rezultati ovakvog pristupa dobri su i malo se razlikuju između serija. Tome u prilog govore odlični rezultati hirurškog lečenja u jednoj od većih objavljenih kliničkih serija od 66 bolesnika sa ACM I, gde je broj postoperativnih komplikacija mali i sve su lakše prirode².

Način zatvaranja dure je još jedno tehničko pitanje, o kome postoje brojna mišljenja i stavovi. Neki autori predlažu ostavljanje otvorene dure uz gusto postavljanje šavova na dubokoj fasciji mišića i površnim mekim tkivima, dok drugi za zatvaranje dure koriste autologni graft uzet sa *fascia lata* ili perikranijuma¹⁵. U poslednje vreme najčešće se koristi sintetski biokompatibilni graft u svrhu plastike dure i dodatne dekompresije¹⁶. Primećeno je, takođe, manje stvaranje ožiljnog tkiva posle upotrebe sintetskog grafta u poređenju sa autolognim graftom².

Savremeni terapijski algoritam kojim se definišu indikacije za hirurško lečenje uzima u obzir prisustvo simptoma i znakova bolesti kao i veličinu tonzilarnog prolapsa⁴.

Do sada je opisan veći broj mogućih postoperativnih komplikacija kod bolesnika sa ACM I. U ranim danima neurohirurgije, dekompresivna kraniektomija je predstavljala rizičan zahvat sa prilično visokim mortalitetom. U novije vreme, sa uznapredovalom mikrohirurškom tehnikom, standardna dekompresivna intervencija nosi mali rizik, tako da u novijim izveštajima nema mortaliteta, postoperativnih respiratornih poremećaja, ili težih infekcija koje zahtevaju reviziju rane. Postoperativna likvoreja i iritativni („aseptični“) meningitis, sa učestalošću oko 7,5% u više novijih kliničkih serija, spadaju u komplikacije lakše prirode koje se uspešno tretiraju i prolaze bez sekvela^{1,2}.

Kod naše bolesnice sa ACM I bez siringomijelije i izraženom neurološkom simptomatologijom urađena je dekompresivna intervencija sa mikrohirurškom resekcijom vrha tonzila što je dalo odličan rezultat. Pun terapijski efekat postignut je već nakon tri meseca od operacije. Potpuno povlačenje motornog deficita dobrim delom može se objasniti odsustvom siringomijelije i pored preoperativno prisutnog teškog stepena tonzilarne hernijacije.

Zaključak

Dekompresivna hirurška intervencija u obliku subokcipitalne medijalne kraniektomije sa resekcijom luka atlasa i po potrebi laminektomijom C2 uspešna je metoda u lečenju Arnold-Chiari I malformacije bez siringomijelije. U sklopu ove procedure, mikrohirurška resekcija vrha tonzila i plastika dure graftom u svrhu proširenja subarahnoidalnog likvornog prostora koristan je i poželjan postupak, posebno kod teškog stepena tonzilarne hernijacije.

L I T E R A T U R A

1. Zhang ZQ, Chen YQ, Chen YA, Wu X, Wang YB, Li XG. Chiari I malformation associated with syringomyelia: a retrospective study of 316 surgically treated patients. *Spinal Cord* 2008; 46(5): 358–63.
2. Alzate JC, Kothbauer KF, Jallo GI, Epstein FJ. Treatment of Chiari I malformation in patients with and without syringomyelia: a consecutive series of 66 cases. *Neurosurg Focus* 2001; 11(1): E3.
3. Bejjani GK. Definition of the adult Chiari malformation: a brief historical overview. *Neurosurg Focus* 2001; 11(1): E1.
4. Oakes WJ. Chiari malformation Type I. *J Neurosurg* 2007; 106(3 Suppl): 185.
5. Meadows J, Kraut M, Guarnieri M, Haroun RI, Carson BS. Asymptomatic Chiari Type I malformations identified on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 2000; 92(6): 920–6.
6. Elster AD, Chen MY. Chiari I malformations: clinical and radiologic reappraisal. *Radiology* 1992; 183(2): 347–53.
7. Takeuchi K, Yokoyama T, Ito J, Wada K, Itabashi T, Tob S. Tonsillar herniation and the cervical spine: a morphometric study of 172 patients. *J Orthop Sci* 2007; 12(1): 55–60.
8. Lee CA. Chiari I malformation. *J Insur Med* 2006; 38(4): 282–4.
9. McGirt MJ, Nimjee SM, Fuchs HE, George TM. Relationship of cine phase-contrast magnetic resonance imaging with outcome

- after decompression for Chiari I malformations. *Neurosurgery* 2006; 59(1): 140–6.
10. *Chiappa K*. Evoked potentials in clinical medicine. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
 11. *Heller JB, Lazareff J, Gabbay JS, Lam S, Kawamoto HK, Bradley JP*. Posterior cranial fossa box expansion leads to resolution of symptomatic cerebellar ptosis following Chiari I malformation repair. *J Craniofac Surg* 2007; 18(2): 274–80.
 12. *Caldarelli M, Novegno F, Vassimi L, Romani R, Tamburrini G, Di Rocco C*. The role of limited posterior fossa craniectomy in the surgical treatment of Chiari malformation Type I: experience with a pediatric series. *J Neurosurg* 2007; 106(3 Suppl): 187–95.
 13. *Munshi I, Frim D, Stine-Reyes R, Weir BK, Hekmatpanah J, Brown F*. Effects of posterior fossa decompression with and without duraplasty on Chiari malformation-associated hydromyelia. *Neurosurgery* 2000; 46(6): 1384–9.
 14. *Depreitere B, Van Calenbergh F, van Loon J, Goffin J, Plets C*. Posterior fossa decompression in syringomyelia associated with a Chiari malformation: a retrospective analysis of 22 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2000; 102(2): 91–6.
 15. *Krieger MD, McComb JG, Levy ML*. Toward a simpler surgical management of Chiari I malformation in a pediatric population. *Pediatr Neurosurg* 1999; 30(3): 113–21.
 16. *Messing-Jünger AM, Ibáñez J, Calucci F, Choux M, Lena G, Mobsenipour I*, et al. Effectiveness and handling characteristics of a three-layer polymer dura substitute: a prospective multicenter clinical study. *J Neurosurg* 2006; 105(6): 853–8.

Rad je primljen 22. X 2007.



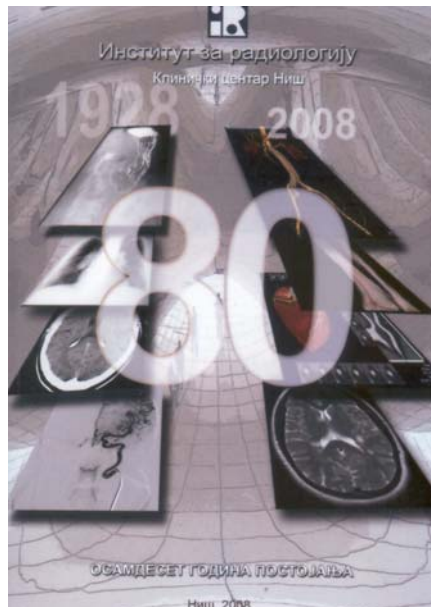
Institut za radiologiju, Klinički centar Niš: Osamdeset godina postojanja

Autor: prof. dr Petar Bošnjaković

Izdavač: Institut za radiologiju KC Niš

Štampa: Grafika Galeb, Niš

Mesto i godina izdanja: Niš; 2008.



Knjiga „Osamdeset godina postojanja“ predstavlja kazivanje prof. dr Petra Bošnjakovića o vremenu u kome je nastao i razvijao se Institut za radiologiju Kliničkog centra (KC) Niš.

Knjiga je napisana povodom obeležavanja 80 godina postojanja i rada ovog Instituta.

Date su biografije sa slikama primarijusa dr Veselina Krajčića, prof. dr Aleksandra Kelera, prof. dr Tomislava Ivkovića, prof. dr Slobodana Milatovića, dr sc. Ninoslava Govedarovića, dr Vladimira Petkovića, primarijusa dr Ilije Mladenovića, dr sc. Strašimira Golubovića, svih zaposlenih radiologa, kao i biografije svih glavnih radioloških tehničara Instituta za radiologiju u vremenu od 1961. do 2008. godine – Radiše Lukića, Tomislava Mitrovića, Tomislava Tubića.

Dat je hronološki prikaz nabavka rendgen aparata, ehosonografa, mamografa, kompjuterizovanih tomografa, uređaja za magnetnu rezonanciju i druge radiološke opreme.

Slikovito je prikazana dogradnja zgrade Instituta radi stvaranja prostora za smeštaj aparata za magnetnu rezonanciju, kao i montaža samog uređaja.

Pobrojani su magisterijumi i doktorati doktora Instituta za radiologiju KC Niš, usavršavanja doktora i tehničara Instituta u zemlji i inostranstvu i stručni sastanci i kongresi održani pod pokroviteljstvom Instituta.

Data je kratka hronologija nastave i specijalizacije iz radiologije Medicinskog fakulteta Niš.

Na kraju knjige navedena su i imena doktora (njih 136) koji su obavili specijalistički staž u Institutu za radiologiju KC Niš i položili specijalistički ispit pred komisijom Medicinskog fakulteta Niš.

Na kraju, kako sam autor kaže ovu „ilustrovanu priču o Institutu za radiologiju, trebalo bi nastaviti, u nekoj drugoj prigodi, od datuma 31. 3. 2008. godine“.

dr Rade R. Babić



ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД
ВОЈНОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЈА

Црнотравска 17, 11040 **Београд, Србија**

Тел/факс: +381 11 2669689

vmaini2@hotmail.com

vmaini2@eunet.yu

Приступ чланцима публикованим у часопису
Војносанитетски преглед у *pdf* формату

По узору на велике издавачке куће у свету које публикују и часописе из области биомедицине као и раширену праксу *on line* доступности медицинске периодике и чланака преко *Interneta* у *pdf* формату (програм *Adobe Reader*) и Војносанитетски преглед, пратећи савремене трендове издаваштва и доступности у електронској форми, нуди свим заинтересованим а чланке у *pdf* формату публиковане од 2002. године до данас. Од 2002. године часопис је доступан преко *EBSCO* базе података у *pdf* формату, али је мали број установа у Србији претплаћен на ову медицинску научноинформацијску базу.

Сви заинтересовани могу се обратити Уредништву ВСП и добити жељени чланак у *pdf* формату, или га преузети из часописа који је доступан преко сајта ВМА:
<http://www.vma.mod.gov.yu>

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 priložima); 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.

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

Tabele

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

Ilustracije

Slikama se zovu svi oblici grafičkih priloga i predaju se u tri primerka i na disketi (CD). Fotografije treba da budu 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 nadležnosti 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 nadležnosti obustavlja iznos mesečne rate (preplate).	
3. Virmanom po prijemu profakture.	
Datum _____	Potpis _____

