

YU ISSN 0042-8450

ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД



Часопис лекара и фармацеутика Војске Србије

Military Medical and Pharmaceutical Journal of Serbia

Vojnosanitetski pregled

Vojnosanit Pregl 2008 October vol. 65 (No. 10): pp. 725-792.



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 Радовановић**, пук.
проф. др sc. med. **Небојша Станковић**, пук.
доц. др sc. med. **Вељко Тодоровић**, бригадни генерал
Prof. др sc. med. **Никола Филиповић**, пук.

МЕЂУНАРОДНИ УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

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

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

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

Уредници:

проф. др sc. med. **Бела Балинт**
проф. др sc. med. **Дубравко Боковић**
доц. др sc. med. **Драган Динчић**, пук.
доц. др sc. med. **Бранка Ђуровић**
проф. др sc. med. **Мирјана Животић-Вановић**
проф. др sc. med. **Небојша Јовић**, пук.
академик **Владимир Кањух**
академик **Владимир Костић**
проф. др sc. med. **Ђоко Максић**, пук.
доц. др sc. med. **Гордана Мандић-Гајић**
проф. др sc. stom. **Марјан Марјановић**, пук. у пензији
академик **Миодраг Остојић**
проф. др sc. med. **Љиљана Павлица**
академик **Сава Перовић**
проф. др sc. med. **Предраг Пешко**, FACS
проф. др sc. med. **Ранко Ранчевић**, пук.
проф. др sc. med. **Зоран Рогановић**, пук.
проф. др sc. med. **Војкан Станић**, пук.
доц. др sc. med. **Дара Стефановић**
проф. др sc. stom. **Љубомир Тодоровић**
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: vmain1@EUnet.yu (главни и одговорни уредник) и vmain2@EUnet.yu (редакција).

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

Часопис излази дванаест пута годишње. Претплате: жиро рачун код Управе за јавна плаћања у Београду бр. 840-941621-02 – ВМА (за Војносанинетски преглед), ПИБ 102116082, или на девизни рачун код Народне банке број: 54104-ознака валуте-549. Годишња претплата: 3 000 динара за грађане Србије, 6 000 динара за установе из Србије и 100 € (у динарској противвредности на дан уплате) за претплатнике из иностранства. Копију уплатнице доставити на горњу адресу.

VOJNOSANITETSKI PREGLED

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

PUBLISHER

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

PUBLISHER'S ADVISORY BOARD

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

EDITOR'S ADVISORY BOARD

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

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

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

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Prof. **Silva Dobrić**, BPharm, PhD

Co-editors:

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

Editorial staff

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

Technical editor

Milan Perovanović

Proof reading

Saša Milošević

Technical editing

Svetlana Stajić, Vesna Totić, Jelena Vasilj



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

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

The Journal is published monthly. Subscription: account 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

ORIGINALNI ČLANCI / ORIGINAL ARTICLES

Marija Dopuđa, Boris Ajdinović, Ljiljana Jauković, Marijana Petrović, Zoran Janković

Uticaj izbora regiona osnovne aktivnosti na vrednost jačine glomerulske filtracije dobijene metodom po Gatesu

Influence of the background activity region selection on the measurement of glomerular filtration rate using the Gates method..... 729

Vuk Mijailović, Igor Mrdović, Marina Ilić, Milika Ašanin, Milena Srđić, Dubravka Rajić

Prognostički značaj akutnog bloka grane kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda

Prognostic significance of acute bundle branch block in patients with acute myocardial infarction 733

Vladimir Živković, Natalija Stefanović, Tatjana Đurović-Filipović,

Snežana Pavlović, Vesna Stojanović, Mirjana Bakić, Braca Kundalić, Miljana Pavlović

Oblici akumulacije lipofuscina u ganglijskim ćelijama gornjeg vratnog gangliona kod čoveka

Patterns of lipofuscin accumulation in ganglionic nerve cells of superior cervical ganglion in humans..... 738

Ranko Kutlešić, Mileva Milosavljević, Predrag Vukomanović, Milan Stefanović

Kolor dopler prikaz i merenja intraovarijumske i intrauterusne vaskularizacije na početnom ultrazvučnom pregledu u spontanim ovulacijskim i neovulacijskim ciklusima

Color Doppler imaging and measurements of intraovarian and intrauterine vascularization on basal ultrasound examination in spontaneous ovulatory and anovulatory cycles 743

Darko Laketić, Vesna Laketić

Nokturija i benigna hiperplazija prostate

Nocturia and benign prostatic hyperplasia 751

Marija Igić, Ljiljana Kesić, Mirjana Apostolović, Ljiljana Kostadinović

Efikasnost lasera male snage u terapiji hroničnog gingivitisa kod dece

Low-level laser efficiency in the therapy of chronic gingivitis in children..... 755

Bojan Jovičić, Zoran Lazić, Milica Nedić

**Terapijski efekat vodene tkivne regeneracije i endotransplantata vezivnog tkiva sa perios-
tom u zbrinjavanju recesija gingive**

Therapeutic efficacy of guided tissue regeneration and connective tissue autotransplants with periosteum in the management of gingival recession..... 758

AKTUELNE TEME / CURRENT TOPICS

Darko Hinić, Goran Mihajlović, Željko Špirić, Slavica Đukić-Dejanović, Mirjana Jovanović

Excessive Internet use – addiction disorder or not?

Preterana upotreba Interneta – bolest zavisnosti ili ne?..... 763

KAZUISTIKA / CASE REPORTS

Božidarka Knežević, Goran Nikolić, Siniša Dragnić, Ljilja Musić, Aneta Bošković

Successful treatment of cardiogenic shock by stenting of the left main coronary artery in acute myocardial infarction

Uspešno lečenje kardiogenog šoka uzrokovanog akutnim infarktom miokarda zbog stenozе i tromboze glavnog stabla leve koronarne arterije implantacijom stenta 769

Novak Milović, Vladimir Bančević, Zoran Čampara, Branko Košević, Uroš Zoranović

Fournier's gangrene

Fournierova gangrena 775

Žaklina Mijović, Dragan Mihailović, Miloš Kostov

Inflamatorni miofibroblastni tumor larinksa

Inflammatory myofibroblastic tumor of the larynx 779

ISTORIJA MEDICINE / HISTORY OF MEDICINE

Rade R. Babić

Nadežda Petrović – slikarka i bolničarka

Nadežda Petrović – a female painter and a nurse 783

IN MEMORIAM 787

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS 789



Nadežda Petrović: Polje kosovskih božura (1913), Umetnička galerija „Nadežda Petrović“, Čačak

Nadežda Petrović (1873–1915), poznata srpska slikarka s kraja 19. i početka 20. veka, radila je dobrovoljno kao bolničarka na početku Prvog svetskog rata. Umrla je sa mnogim srpskim vojnicima od pegavog tifusa 1915. godine (vidi str. 783–6).

The field of Kosovo's Peonies by Nadežda Petrović (1913), The Art Gallery "Nadežda Petrović", Čačak

Nadežda Petrović (1873–1915), known Serbian female painter from the late 19th and early 20th century. She volunteered in 1914 as a nurse in World War I, and died with many Serbian soldiers in 1915, of typhoid fever (see p. 783–6).



Uticaj izbora regiona osnovne aktivnosti na vrednost jačine glomerulske filtracije dobijene metodom po Gatesu

Influence of the background activity region selection on the measurement of glomerular filtration rate using the Gates method

Marija Dopuda*, Boris Ajdinović*, Ljiljana Jauković*,
Marijana Petrović†, Zoran Janković*

Vojnomedicinska akademija, *Institut za nuklearnu medicinu,
†Klinika za nefrologiju, Beograd

Apstrakt

Uvod/Cilj. U kliničkoj praksi za određivanje jačine glomerulske filtracije (JGF) najčešće se primenjuje klirens kreatinina, a od radioobeleženih jedinjenja određivanje klirensa vrši se radioaktivnim hromom obeleženim etilendiaminotetraacetatom ($^{51}\text{Cr-EDTA}$) i radioaktivnim tehnicijumom obeleženim dietil-triaminopentaacetatom ($^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$). Metoda za izračunavanje JGF po Gatesu zasniva se na distribuciji $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ u bubrežima 2–3 minuta nakon njegove aplikacije. Scintigrafski registrovani impulsi koriguju se za osnovnu aktivnost, dubinu bubrega i izračunavaju kao procenat date doze radiofarmaka. Ovako izračunata JGF visoko koreliše sa bieksponencijalnim modelom kao najtačnijom metodom za određivanje JGF. Cilj ovog rada bio je da se utvrdi uticaj izbora različitih regija osnovne aktivnosti na vrednost JGF određene metodom po Gatesu. **Metode.** Ispitano je 50 bolesnika podeljenih u dve grupe: grupa zdravih ispitanika (21 ispitanik, prosečna starost 47,38 godina) i grupa sa unilateralmim oštećenjem bubrega (29 ispitanika, prosečna starost 39,79 godina). Izabirane su tri regije osnovne aktivnosti: regija ispod donjeg pola bubrega (BDP), regija pored lateralne ivice bubrega (BLI) i regija oko celog bubrega (BCB). **Rezultati.** Jačina glomerulske filtracije dobijena korišćenjem regije osnovne aktivnosti ispod donjeg pola je statistički značajno viša u odnosu na JGF dobijenu korišćenjem regija pored lateralne ivice i oko celog bubrega ($p < 0,0001$). Jačina glomerulske filtracije dobijena korišćenjem regija osnovne aktivnosti pored lateralne ivice i oko celog bubrega u obe grupe ispitanika nije pokazala statistički značajnu razliku ($p > 0,05$). **Zaključak.** Odabir regije osnovne aktivnosti značajno utiče na vrednosti JGF dobijene metodom po Gatesu. Preporuka je da treba ponavljati samo jedan način odabira regije osnovne aktivnosti pri određivanju JGF.

Ključne reči:
glomerulska filtracija; kreatinin; DTPA;
scintigrafija.

Abstract

Background/Aim. The most frequent method for the assessment of glomerular filtration rate (GFR) in clinical practice is clearance of creatinine, clearance of chromium-51 radiolabelled ethylene diamine tetraacetic acid ($^{51}\text{Cr-EDTA}$) and clearance of technetium-99m radiolabelled diethylene triamine pentaacetic acid ($^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$). The Gates method for glomerular filtration rate assessment is based on distribution of $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ in the kidney 2–3 minute after its applying. Calculation of GFR is corrected for the background and depth of the kidney and finally expressed as a percentage of the net injected counts. This value of GFR highly correlates with biexponential model as the most accurate method for the assessment of GFR. The aim of this study was to determine the influence of different background sites on GFR rate assessment using the Gates method. **Methods.** We analysed 50 patients who were divided into two groups: the group of healthy subjects (21 subjects, mean age 47.38 yrs) and the group of subjects with unilateral kidney damage (29 subjects, mean age 39.79 yrs). Three different background activity regions were chosen: a region drawn below the lower pole of each kidney, region drawn by the lateral side of each kidney and region drawn around the whole kidney. **Results.** Glomerular filtration rate calculated by the use of a region under the lower pole is statistically significantly higher than GFR calculated using a region by the lateral side and around the whole kidney ($p < 0.0001$). Glomerular filtration rate calculated using the region by the lateral side and region around the whole kidney did not show statistically significant difference ($p > 0.05$). **Conclusion.** The selection of background activity region has a significant influence on GFR rate measured by the Gates method. It is recommended to use only one method for choosing the region of background activity.

Key words:
glomerular filtration rate; creatinine; pentetic acid;
radionuclide imaging.

Uvod

Kvantitativni pokazatelji ukupne bubrežne funkcije su bubrežni klirensi, koji predstavljaju odnos količine klirensne supstancije izlučene mokraćom u jedinici vremena i koncentracije te supstancije u plazmi¹. Dva osnovna mehanizma kojim se ostvaruje klirens neke supstancije iz organizma je glomerulska filtracija, kao reprezentativan parametar bubrežne funkcije, i tubularna sekrecija. Prednost glomerulske filtracije nad tubularnom sekrecijom u određivanju klirensa je u tome što glomerulska filtracija ne zavisi od protoka urina¹.

Jačina glomerulske filtracije (JGF) može se kvantifikovati merenjem klirensa supstancije iz plazme koja zadovoljava sledeće kriterijume: da se isključivo luči glomerulskom filtracijom bez učešća tubularne sekrecije ili reapsorpcije, da se ne vezuje za proteine plazme, da se izlučuje samo bubrežima i da je metabolički inertna. Referentna metoda za merenje jačine glomerulske filtracije je određivanje klirensa inulina. U kliničkom radu najčešće se primenjuje klirens kreatinina (Cockcroft-Gault), a od radioobeleženih jedinjenja, bieksponecijalni modeli određivanja klirensa radioaktivnim hromom obeleženim etilen-diaminotetraacetatom (⁵¹Cr-EDTA) i tehnecijumom obeleženim dietil-triaminopentaacetatom (^{99m}Tc-DTPA) koji podrazumevaju uzimanje uzoraka krvi²⁻⁴.

Metoda za izračunavanje JGF po Gatesu zasniva se na distribuciji ^{99m}Tc-DTPA u bubrežima 2–3 minuta nakon intravenske (iv) aplikacije ^{99m}Tc-DTPA i ne zahteva uzimanje uzoraka krvi⁵. Scintigrafski registrovani impulsi koriguju se za osnovnu aktivnost, dubinu bubrega i izražavaju kao procenat date doze radiofarmaka. Jačina glomerulske filtracije izračunava se pomoću regresione formule $Y = a + bX$, gde je X procenat nakupljenog radiofarmaka u bubrežima ($a = -6,82519$, $b = 9,8127$). Ova formula izvedena je iz linearne regresione analize koja poredi procenat nakupljanja DTPA u bubrežima sa 24 h klirensom kreatinina. Korekcija na osnovnu aktivnost podrazumeva zaokruživanje semilunarnih regija osnovne aktivnosti, a korekcija dubine bubrega korišćenje jednačine $e = \mu x$ gde je μ 0,153 (linearni koeficijent atenuacije za ^{99m}Tc za meka tkiva), a x srednja dubina bubrega za svaki bubreg u cm koja je izračunata Tonnesenovom formulom⁵⁻⁷. Injicirani impulsi se izračunavaju iz razlike izmerenih impulsa šprica pre i posle injicirane doze, merene na rastojanju od 30 cm od čela kolimatora u trajanju od 1 minuta u matrici $512 \times 512 \times 16$ korišćenjem kolimatora visoke rezolucije (LEHR) ili opšte svrhe (LEGP)⁸.

S obzirom da se u kliničkoj praksi često biraju različiti regioni osnovne aktivnosti za izračunavanje JGF, cilj ovog rada bio je da se utvrdi uticaj izbora različitih regija osnovne aktivnosti na vrednost JGF dobijene metodom po Gatesu.

Metode

Ispitano je ukupno 50 bolesnika koji su bili podeljeni u dve grupe: prva grupa – 21 zdrav ispitanik (starosti od 10 do 68 godina, prosečna starost 47,38 godina), potencijalni donori bubrega, koji su u pretransplantacionoj obradi, i druga grupa – 29 ispitanika (od 2 do 82 godine starosti, prosečna starost 39,79 godina) sa unilateralnim oštećenjem bubrega, kod kojih je separatan klirens manji od 40% (11 sa hidronefrozom, 9 sa hroničnim pijelonefritisom, šest sa nefrolitijazom i tri sa drugom etiologijom oštećenja bubrega). Separatan klirens dobijen je metodom koja se zasniva na izračunavanju integrala broja impulsa u pojedinom bubregu između 1. i 3. minuta⁹.

Za određivanje JGF korišćena je modifikovana metoda po Gatesu kojim su za osnovnu aktivnost zaokruživane tri različite regije: semilunarna regija ispod donjeg pola (BDP), semilunarna regija pored lateralne ivice bubrega (BLI) i regija osnovne aktivnosti oko celog bubrega (BCB).

Razmatran je uticaj izabranih regija osnovne aktivnosti na dobijene vrednosti JGF. U statističkoj obradi podataka korišćen je Studentov t test.

Rezultati

Jačina glomerulske filtracije dobijena korišćenjem regije osnovne aktivnosti ispod donjeg pola statistički je značajno viša u odnosu na JGF određivanu korišćenjem regija osnovne aktivnosti pored lateralne ivice i oko celog bubrega kod obe grupe ispitanika ($p < 0,0001$) (tabele 1 i 2). Jačina

Tabela 1

Jačina glomerulske filtracije (ml/min) pri biranju regije osnovne aktivnosti ispod donjeg pola bubrega (BDP), pored lateralne ivice bubrega (BLI) i oko celog bubrega (BCB) u grupi zdravih ispitanika

Redni broj bolesnika	Jačina glomerulske filtracije (ml/min)		
	BDP	BLI	BCB
1	70,57	46,00	49,71
2	116,92	78,90	60,95
3	117,62	70,90	78,42
4	88,52	91,75	67,25
5	79,77	64,93	63,00
6	84,41	63,62	63,70
7	118,98	96,62	84,94
8	94,26	67,47	68,74
9	81,23	44,32	53,09
10	94,73	70,51	62,46
11	72,25	51,71	50,51
12	115,16	86,30	78,45
13	118,00	89,83	87,09
14	84,43	59,29	62,50
15	72,38	50,06	52,39
16	82,49	61,05	60,59
17	73,34	50,24	49,83
18	67,74	51,88	47,93
19	83,85	51,96	53,82
20	87,48	65,93	61,76
21	84,06	52,99	51,15
$\bar{x} \pm SD$	89,91 \pm 17,24* [†]	65,06 \pm 15,80*	63,30 \pm 11,75

* $t = 6,066448$, $p = 0,000000$ pri izboru regija osnovne aktivnosti BDP i BCB;

[†] $t = 4,870546$, $p = 0,000018$ pri izboru regija osnovne aktivnosti BDP i BLI;

[‡] $t = -0,642576$, $p = 0,524165$ pri izboru regija osnovne aktivnosti BCB i BLI

Tabela 2

Jačina glomerulske filtracije (ml/min) pri biranju regije osnovne aktivnosti ispod donjeg pola bubrega (BDP), pored lateralne ivice bubrega (BLI) i oko celog bubrega (BCB) u grupi ispitanika sa unilateralnim oštećenjem

Redni broj bolesnika	Jačina glomerulske filtracije (ml/min)		
	BDP	BLI	BCB
1	44,76	36,00	33,47
2	89,73	63,27	54,14
3	49,18	32,21	29,11
4	96,80	55,01	41,50
5	82,16	57,86	61,00
6	49,80	22,49	9,30
7	82,69	68,83	62,89
8	82,00	67,79	68,73
9	80,74	50,69	61,20
10	59,32	42,88	41,90
11	77,08	50,34	45,99
12	72,63	57,00	60,82
13	52,16	35,31	36,26
14	86,16	70,80	59,35
15	95,34	56,60	52,08
16	23,46	13,73	11,64
17	81,78	65,56	55,64
18	45,60	23,17	20,03
19	40,26	26,28	22,26
20	70,71	60,97	58,00
21	104,12	67,35	69,28
22	70,96	45,11	47,02
23	38,90	29,04	20,20
24	77,12	61,37	71,03
25	56,53	25,03	22,99
26	62,01	45,34	34,25
27	48,91	18,99	22,39
28	55,90	42,93	40,78
29	82,09	74,65	55,14
$\bar{x} \pm SD$	67,55±20,16* [†]	47,12±17,80 [‡]	43,74±18,28

* $t = 4,712044$, $p = 0,000017$ pri izboru regija osnovne aktivnosti BDP i BCB; [†] $t = 4,089873$, $p = 0,000139$ pri izboru regija osnovne aktivnosti BDP i BLI; [‡] $t = -0,714685$, $p = 0,477772$ pri izboru regija osnovne aktivnosti BCB i BLI

glomerulske filtracije dobijena korišćenjem regija osnovne aktivnosti pored lateralne ivice i oko celog bubrega u obe grupe ispitanika nije pokazala statistički značajnu razliku ($p > 0,05$).

Diskusija

Najtačnija metoda za dobijanje apsolutne vrednosti JGF je bieksponecijalni model koji se bazira na brzini opadanja radioaktivnosti uzoraka krvi u sukcesivnim periodima vremena nakon jedne bolus injekcije glomeruskog obeleživača (^{99m}Tc-DTPA ili ⁵¹Cr-EDTA)⁹. S obzirom da zahteva vreme, kao i višestruko uzimanje krvi bolesniku, ova metoda nije u rutinskoj kliničkoj praksi.

Jačina glomerulske filtracije izračunata metodom po Gatesu visoko koreliše sa bieksponecijalnim modelom, kao najtačnijim metodom za dobijanje JGF. Mittal i sar.¹⁰ korelisali su ove dve metode i na osnovu visokih vrednosti koeficijenta korelacije ($r = 0,9819$; $p < 0,01$), korišćenjem regresione jednačine, potvrdili su da metoda po Gatesu obezbeđuje reproducibilnu i tačnu metodu za određivanje JGF. Dobru korelaciju modifikovane metode po Gatesu i biekspone-

cijalnog modela za određivanje JGF pokazala je i studija Ma i sar.¹¹ ($r = 0,81$; $p < 0,001$).

Međutim, postoje i kontroverzni podaci. Mulligan i sar.¹² dokazali su značajnu razliku između JGF dobijene referentnom metodom i modifikovanom metodom po Gatesu. Razlozi za ovakve rezultate su veličina ispitivanog uzorka, kao i različiti stadijumi hronične bubrežne bolesti ispitanika koji su razmatrani. Uzroci koji mogu da umanje tačnost metode po Gatesu, pre svega su vezivanje radioobeleživača za proteine plazme čime se značajno umanjuje vrednost JGF. U nekim istraživanjima objavljeno je da ukoliko je taj procenat 5–10%, vrednost JGF umanjena je za 10%¹³. Drugi razlog je uticaj izbora različitih regija osnovne aktivnosti na JGF. Impulsi u semilunarnoj regiji osnovne aktivnosti pored lateralne ivice bubrega su pod uticajem aktivnosti iz jetre i slezine koja je znatno veća u uznapredovaloj bubrežnoj bolesti, dok je taj uticaj manji ako se izabere regija osnovne aktivnosti ispod donjeg pola^{14–16}. Slični su rezultati i našeg istraživanja gde su vrednosti JGF znatno niže pri izboru regije osnovne aktivnosti pored lateralne ivice bubrega u odnosu na osnovnu aktivnost ispod donjeg pola bubrega kod obe grupe ispitanika. Nisu zapažena ni značajna odstupanja od ovog opšteg za-

ključka unutar grupe sa unilateralnim oštećenjem bubrega bez obzira na samu etilogiju oštećenja bubrega.

Kim i sar.¹⁷ istakli su visoku korelaciju za JGF merene metodom po Gatesu za regiju osnovne aktivnosti u nivou donjeg pola i vrednost JGF dobijene ¹²⁵I-jodotalamatom. Njihovo zapažanje da jeste metoda po Gatesu korišćenjem korekcije za osnovnu aktivnost za donji pol precenjuje vrednost JGF, dok druge korekcije za osnovnu aktivnost (pored lateralne ivice bubrega, iznad gornjeg pola, interrenalno i oko celog bubrega) podcenjuju vrednost JGF dobijenu ¹²⁵I-jodotalmatom¹⁷.

Fotopoulos i sar.¹⁸ istakli su da kod oštećenja bubrega komparacijom izotopskih i neizotopskih metoda u određiva-

nju JGF nisu nađene značajne razlike, odnosno da su obe metode uporedive. Oni su dokazali da su izotopske metode reproducibilne i u korelaciji sa klirensom inulina, kao zlatnim standardom za određivanje JGF.

Zaključak

Odabir regije osnovne aktivnosti značajno utiče na vrednosti JGF dobijene metodom po Gatesu. Preporuka je da se pri izračunavanju JGF ovom metodom regija osnovne aktivnosti određuje oko donjeg pola.

L I T E R A T U R A

1. *Piepsz A, Colarinba P, Gordon I, Hahn K, Olivier P, Sixt R, et al.* Guidelines for glomerular filtration rate determination in children Under the Auspices of the Paediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Available from: http://www.eanm.org/scientific_info/guidelines/gl_paed_gfr_d.pdf
2. *Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Ruiz JC, Piñera C, Heras M, de Francisco AL, et al.* Assessment of glomerular filtration rate in transplant recipients with severe renal insufficiency by Nankivell, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), and Cockcroft-Gault equations. *Transplant Proc* 2003; 35(5): 1671–2.
3. *Itoh K.* Comparison of methods for determination of glomerular filtration rate: Tc-99m-DTPA renography, predicted creatinine clearance method and plasma sample method. *Ann Nucl Med* 2003; 17(7): 561–5.
4. *Supirstein LA, Vidt DG, Mandel MJ, Hanusek G.* Volumes of distribution and clearances of intravenously injected creatinine in the dog. *Am J Physiol* 1955; 181(2): 330–6.
5. *Gates GF.* Computation of glomerular filtration rate with Tc-99m DTPA: an in-house computer program. *J Nucl Med* 1984; 25(5): 613–8.
6. *Tonnesen KH, Munk O, Hald T, Mogensen P, Wolf H.* Influence on the radiorenogram of variation in skin to kidney distance and the clinical importance Thereof. *J Urol* 1976; 116: 282–5.
7. *Gates GF.* Split renal function testing using Tc-99m DTPA. A rapid technique for determining differential glomerular filtration. *Clin Nucl Med* 1983; 8(9): 400–7.
8. ADAC Gourmet Acquisition & Processing for adac pegasys computer systems. Version 2.0 or later. Revised May 1994. Available from: <http://www.blockimagine.com/equipment-details>
9. *Sedlak V.* The use of nuclear medicine in nephrology and urology. In: *Borota R, Stefanović Lj*, editors. *Nuclear Medicine*. Novi Sad: School of Medicine; 1992. p. 523–610. (Serbian)
10. *Mittal Br, Kber V, Gulati S, Maini A, Arora P, Kumar U, et al.* Measurement of GFR using 99mTc-DTPA: a comparative analysis of Gates and plasma clearance techniques. *Ind J Nephrol* 1996; 6(1): 4–8.
11. *Ma YC, Zuo L, Zhang CL, Wang M, Wang RF, Wang HY.* Comparison of 99mTc-DTPA renal dynamic imaging with modified MDRD equation for glomerular filtration rate estimation in Chinese patients in different stages of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(2): 417–23.
12. *Mulligan JS, Blue PW, Hasbargen JA.* Methods for measuring GFR with technetium-99m-DTPA: an analysis of several common methods. *J Nucl Med* 1990; 31(7): 1211–9.
13. *Rebling M, Nielsen LE, Marqvorsen J.* Protein binding of 99Tcm-DTPA compared with other GFR tracers. *Nucl Med Commun* 2001; 22(6): 617–23.
14. *Buijs WC, Siegel JA, Boerman OC, Corstens FH.* Absolute organ activity estimated by five different methods of background correction. *J Nucl Med* 1998; 39(12): 2167–72.
15. *Russell CD, Bischoff PG, Kontzen F, Rowell KL, Yester MV, Lloyd LK, et al.* Measurement of glomerular filtration rate using 99mTc-DTPA and the gamma camera: a comparison of methods. *Eur J Nucl Med* 1985; 10(11–12): 519–21.
16. *Russell CD, Dubovsky EV.* Gates method for GFR measurement. *J Nucl Med* 1986; 27(8): 1373–4.
17. *Kim SH, Chung YA, Yoo IR, Kim EN, Park YH, Lee SY.* Gates measurement of glomerular filtration rate according to various background site in correlation with I-125-Iothalamate method. Abstract presented at 11th International Symposium "Radionuclides in Nephro-urology", Monterey, California, 13–17 may 2001. Available from: <http://www.alasbimjournal.cl/revistas/12/abstracts/index.html>
18. *Fotopoulos A, Bokbarhli JA, Tsiouris S, Katsaraki A, Papadopoulos A, Tsironi M, et al.* Comparison of six radionuclidic and non-radionuclidic methods for the assessment of glomerular filtration rate in patients with chronic renal failure. *Hell J Nucl Med* 2006; 9(2): 133–40. (Greek, Modern)

Rad je primljen 26. XI 2007.



Prognostički značaj akutnog bloka grane kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda

Prognostic significance of acute bundle branch block in patients with acute myocardial infarction

Vuk Mijailović*, Igor Mrdović†, Marina Ilić†, Milika Ašanin†, Milena Srdić†, Dubravka Rajić†

*Opšta bolnica Užice, Užice; Klinički centar Srbije, †Institut za kardiovaskularne bolesti, Urgentna kardiologija, Beograd

Apstrakt

Uvod/Cilj. Pojava akutnog bloka grane (ABG) povezana je sa povišenim mortalitetom kod bolesnika koji su preležali akutni infarkt miokarda (AIM). Cilj ovog rada bio je da ispita uticaj ABG na intrahospitalni (IH) i dugoročni mortalitet bolesnika sa AIM. **Metode.** U studiju je bilo uključeno 606 bolesnika sa AIM. Posmatrano je 415 (68%) muškaraca i 191 (31,5%) žena, starosti $64,0 \pm 11,9$ godina. Bolesnici su praćeni 18 meseci. Registrovani su: IH mortalitet, ukupni mortalitet u dugoročnom praćenju, pojava srčane insuficijencije (SI) intrahospitalno i u dugoročnom praćenju. **Rezultati.** Akutni blok grane imalo je 44 bolesnika (7,2%), od toga AB leve grane (LG) 15 (2,4%), a AB desne grane (DG) 29 (4,8%). Ovi bolesnici imali su lošije početne nalaze. Bolesnici sa ABG imali su značajno višu proporciju izražene SI u bolnici (Killip III i IV), kao i hipotenziju u odnosu na bolesnike bez ABG. Kod ovih bolesnika ređe se primenjivala terapija β -blokatorima, statinima, aspirinom i ACE inhibitorima. Postoji statistički značajna razlika u IH mortalitetu kod bolesnika sa ABG u odnosu na bolesnike bez ABG (47,7% *vs* 11,2% $p < 0,01$), ABDG (55,1% *vs* 11,2% $p < 0,01$) i ABLG (33,3% *vs* 11,2% $p < 0,01$), u odnosu na kontrolnu grupu bez ABG. Mortalitet bolesnika značajno je viši u grupi sa ABG (log-rank $p = 0,04$) i ABLG (log-rank $p = 0,01$), ali ne i sa ABDG (log-rank $p = 0,59$) u odnosu na bolesnike bez ABG. **Zaključak.** Bolesnici sa ABG i AIM spadaju u rizičnu grupu sa čestom pojavom IH i udaljene SI i visokim mortalitetom. Stoga, ova podgrupa bolesnika sa AIM zahteva brzi dijagnostički postupak i agresivni terapijski tretman.

Ključne reči:

infarkt miokarda; srce, blok grane; mortalitet; praćenje bolesti.

Abstract

Background/Aim. Acute bundle branch block (ABBB) presence is associated with the increasing mortality of patients with acute myocardial infarction (AMI). The aim of this study was investigate ABBB influence with respect to in-hospital (IN) and long-term mortality in patients with AIM, as well as total mortality in follow-up, the presence of in-hospital congestive cardiac insufficiency (CCI) and the presence of CCI at follow-up. **Methods.** This study included 606 consecutive patients with AMI. A total of 415 (68.5%) were males and 191 (31.5%) females, mean age 64.0 ± 11.9 . After the dismissal the patients underwent 18-month follow-up period. **Results.** Acute bundle branch block was registered in 44 patients (7.2%), out of which 15 patients (2.4%) had the left (L) ABBB and 29 patients (4.8%) had the right (R) ABBB. The patients with ABBB showed higher proportion of IH CCI (Killip III and IV) and hypotension compared with the control group (patients without ABBB). In the group of patients with ABBB β -blockers, statins, aspirin and ACE-inhibitors were less applied. All the three ABBB groups exhibited an increased IH mortality (ABBB 47.7% *vs* 11.2%, $p < 0.01$, ARBBB 55.1% *vs* 11.2% $p < 0.01$, ALBBB 33.3% *vs* 11.2%, $p < 0.01$). Follow-up mortality of the patients with ABBB and ALBBB was higher in comparison with the control group (log-rank $p = 0.046$ and log-rank $p = 0.01$, respectively), whereas the group with ARBBB did not show any differences (log-rank, $p = 0.59$). **Conclusion.** The patients with ABBB AMI are a risk group of patients that commonly exhibit both early and remote CCI accompanied by high mortality. That is the reason why this sub-group of AMI patients should receive an urgent diagnostics followed by aggressive therapeutic treatment.

Key words:

myocardial infarction; bundle-branch block; mortality; disease progression.

Uvod

Učestalost akutnog bloka grane (ABG) u akutnom infarktu miokarda (AIM) varira od 1,6 do 7,73%^{1,2}. Akutni blok leve grane (ABLG) javlja se kod oko 0,5–10,9% bolesnika, a akutni blok desne grane (ABDG) kod oko 1,1–15,7%^{3–5}. Od ukupnog broja akutnog i hroničnog bloka grane, ABG čini oko 40%^{2,3}.

Pojava ABG izaziva veći broj komplikacija kako intrahospitalno (IH), tako i u dugoročnom praćenju. Bolesnici sa ABG češće imaju atrijalnu fibrilaciju, kompletni atrioventrikularni (AV) blok, kongestivnu srčanu insuficijenciju (SI), kardiogeni šok IH, u petogodišnjem i u desetogodišnjem praćenju^{1,4}. Kod bolesnika sa ABDG uočena je češća pojava SI, kompletnog AV bloka i ventrikularnih aritmija^{5–7}. Killip i Kimball⁸ pokazali su da je IH mortalitet povezan sa stepenom SI. Za ABLG nije potvrđena povezanost sa komplikacijama.

Akutni blok desne grane povezan je sa proksimalnom okluzijom prednje descendente arterije⁹. Akutni blok leve grane nastaje ređe jer anatomska struktura leve grane Hissovog snopa varira od pravog bifascikularnog sistema do mreže nervnih vlakana, tako da je potrebna ekstenzivna nekroza za nastanak kompletnog ABLG¹⁰.

Akutni blok grane je prediktor povećanog IH mortaliteta i mortaliteta u dugoročnom praćenju^{11,12}. Mortalitet kod bolesnika sa ABG u odnosu na bolesnike bez ABG značajno je veći i javlja u intrahospitalno, nakon 30 dana, u jednogodišnjem praćenju i u petogodišnjem praćenju^{1,3,4,6}.

Iako je pojava ABLG povezana sa povećanim mortalitetom intrahospitalno, nakon 30 dana i nakon godinu dana, u jednoj velikoj studiji pokazano je da kada se uzme u obzir ejskciona frakcija leve komore i komorbiditet gubi se razlika u mortalitetu između bolesnika sa i bez ABLG^{9,13,14}. Akutni blok desne grane predstavlja nezavisan prediktor intrahospitalnog mortaliteta, kao i mortaliteta nakon 30 dana i jednogodišnjeg mortaliteta^{5–7,9,13}. U poređenju sa ABLG, ABDG predstavlja značajniji prediktor intrahospitalne smrti⁹.

Uzroke povećanog mortaliteta kod akutnog bloka grane treba tražiti u većem broju komplikacija kako IH, tako i u praćenju. Naročito je značajna povezanost ABG sa SI^{1,3,7,14}. Takođe, treba uzeti u obzir i razlike u terapiji kod bolesnika sa i bez ABG⁹. Ni uvođenje trombolitičke terapije, ni stentova nije smanjilo povišen mortalitet bolesnika sa ABG, naročito onih sa ABDG.

Cilj ovog rada bio je da ispita uticaj ABG na intrahospitalni i dugoročni mortalitet bolesnika sa AIM.

Metode

U studiju je bilo uključeno 606 konsektivnih bolesnika sa AIM sa i bez ST elevacije, koji su bili hospitalizovani u Koronarnoj jedinici Urgentnog centra u periodu od januara 2005. do septembra 2006. godine. Bilo je obuhvaćeno je 415 (68,5%) muškaraca starosti 61,9±11,56 godina i 191 (31,5%) žena starosti 68,4±11,61 godina.

Dijagnoza AIM bila je postavljena na osnovu tipičnog prekordijalnog bola u trajanju dužem od 20 minuta i prisustva ST elevacije ili depresije veće od 1 mm u najmanje dva

odvoda, a potvrđena nalazom povišenih kardiospecifičnih enzima (kreatin kinaza > od dvostruke referentne vrednosti, troponin I > 0,1 µg/l).

Prisustvo ABG, ABLG i ABDG dijagnostikovano je na osnovu standardnih elektrokardiografskih (EKG) kriterijuma¹⁵. Za BG se smatralo da je novonastali ili pretpostavljeno novonastali u odsustvu anamnestičkih podataka ili dokumentacije o postojanju prethodnog BG.

Nakon otpusta iz bolnice bolesnici su praćeni telefonskom anketom. Ciljevi studije bili su: intrahospitalni mortalitet, ukupni mortalitet tokom praćenja i prisustvo srčane insuficijencije intrahospitalno i u praćenju.

U statističkoj analizi podataka korišćeni su χ^2 test za kategorijalna obeležja i Studentovog *t* test za numerička obeležja. U cilju analize mortaliteta tokom praćenja bolesnika konstruisane su Kaplan-Mayerove krive, a za poređenje mortaliteta između grupa koristili smo log-rank test. Vrednosti $p < 0,05$ uzimane su kao značajne.

Rezultati

Studijom je bilo obuhvaćeno 415 (68,5%) muškaraca starosti 61,9±11,56 godina i 191 (31,5%) žena starosti 68,4±11,61 godina. Akutni blok grane imalo je 44 bolesnika (7,2%), od toga ABLG 15 (2,4%), a ABDG 29 (4,8%). Nakon otpusta iz bolnice bolesnici su prosečno bili praćeni 18 meseci (25% 15 meseci, 75% 28 meseci).

Bazalne karakteristike bolesnika sa ABG, ABLG, ABDG i kontrolne grupe prikazane su u tabeli 1.

Kod bolesnika sa ABG u odnosu na kontrolnu grupu postojala je razlika u starosti, prisustvu dijabetes melitusa u anamnezi, srčanoj frekvenciji na prijemu, nivou kalijuma i kreatinina u krvi, učestalosti postreanimacione kome i u primenjenoj terapiji (diuretici, kardiotonici, antiaritmici i inotropna terapija češće su korišćeni, dok su ACE inhibitori, beta-blokatori, aspirin, klopidrogel i statini bili manje korišćeni). Učestalost SI bila je značajno viša u grupi bolesnika sa ABG u odnosu na one bez ABG prema sledećoj distribuciji: Killip 2 (27,7% vs 15,1% $p = 0,034$, OR 2,1), Killip 3 (15,9% vs 5,7% $p = 0,008$, OR 3,1) i Killip 4 (31,8% vs 5,9% $p < 0,0001$, OR 7,5). Ejskciona frakcija (EF) leve komore, kod onih bolesnika kod kojih je urađen ultrazvuk srca, bila je niža u grupi sa ABG, nego kod onih bez ABG (40,4±13,4 vs 50,9±12,5 $p = 0,004$) (tabela 2).

U poređenju sa kontrolnom grupom bolesnici sa ABLG bili su stariji, imali su češće hiperlipidemije i AIM u anamnezi, višu srčanu frekvenciju, kao i nivo kalijuma i kreatinina. Bile su prisutne razlike u terapiji u odnosu na kontrolnu grupu (manje su korišćeni beta-blokatori i statini, a više diuretici, kardiotonici i antiaritmici). Bolesnici sa ABLG imali su veći rizik nastajanja SI stepena Killip 3 (26,7% vs 5,7% $p = 0,001$, OR 6,0) i Killip 4 (26,7% vs 5,9% $p = 0,001$, OR 5,8), kao i nižu EF (34,2±12,3 vs 50,9±12,5; $p = 0,023$) u odnosu na one bez ABG.

Bolesnici sa ABDG češće su bolovali od dijabetesa, imali su niži sistolni pritisak i višu srčanu frekvenciju na prijemu, kao i češću lokalizaciju AIM na prednjem zidu (65,5% vs 37,9% $p = 0,003$, OR 3,1) u odnosu na bolesnike

Tabela 1

Bazalne karakteristike bolesnika sa akutnim blokom grane (ABG) i grupe bez ABG

Karakteristike bolesnika	Akutni blok grane	Akutni blok leve grane	Akutni blok desne grane	Bez ABG
Broj bolesnika (n)	n = 44	n = 15	n = 29	n = 562
Godine starosti	68,1±12,3**	70,0±9,6*	67,2±13,6	63,6±11,8
Muškarci/žene (n)	30/14	13/2	17/12	385/177
Dijabetes melitus (n)	19*	6	13*	143
Hipertenzija (n)	30	11	19	372
Hiperlipoproteinemija (n)	15	9*	6	177
Pušenje (n)	16	5	11	248
Prethodni AIM (n)	8	7*	1*	117
Anteriorni AIM (n)	21	2	19**	213
Trajanje bola (h)	7,0±7,6	8,4±8,6	6,2±7,1	5,8±8,2
Sistolni KP (mmHg)	128,4±37,1	145,6±43,4	119,1±30,2*	137,5±59,1
Dijastolni KP (mmHg)	77,6±25,7	82,6±31,0	74,8±22,4	83,3±17,3
Srčana frekvencija (otkucaja/minut)	95,2±30,9**	95,7±35,3*	94,9±29,1**	81,4±22,9
Kreatin kinaza max (IU/l)	1507±2046	1128±1476	1697±2280	1067±1650
Kreatinin u krvi (μmol/l)	169,8±135,4**	230,1±208,5**	139,7±61,8**	112,7±67,2
K ⁺ na prijemu (mmol/l)	4,6±0,9*	4,9±0,9**	4,5±0,8	4,3±0,6
Ejekciona frakcija leve komore (%)	40,5±13,4**	34,2±12,3*	42,7±13,7*	50,9±12,5

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, vs grupa bez ABG; KP – krvni pritisak

Tabela 2

Bazalne karakteristike bolesnika sa akutnim blokom grane (ABG) i grupe bez ABG

Karakteristike bolesnika (n)	Akutni blok grane	Akutni blok leve grane	Akutni blok desne grane	Bez ABG
Killip 1	11**	4**	7**	397
Killip 2	12*	3	9*	85
Killip 3	7**	4**	3	32
Killip 4	14**	4**	10**	33
Hipotenzija	20**	5	15**	130
Postinfarktna AP	0	0	0	36
Rani reinfarkt	1	0	1	10
Akutna AF	6	1	5	52
Koma	12**	2	10**	31
Tromboliza	11	1	10*	108
PCI	3	0	3	75
Aspirin	27**	12	15**	493
Klopidogrel	4*	1	3	134
Beta blokator	12**	4**	8**	398
ACE inhibitor	19*	10	9**	374
Statin	8**	2*	6**	257
Kardiotonik	21**	9**	12**	80
Diuretik	25**	9**	16**	163
Inotropna terapija	14**	3	11**	66
Antiaritmik	12**	6**	6**	58

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, vs grupa bez ABG; AP – *angina pectoris*, AF – atrijalna fibrilacija, PCI – perkutana koronarna intervencija

bez ABG. Postojale su slične terapijske razlike kao i u prethodnim poređenjima. Kod bolesnika sa ABDG nađena je češća pojava SI stepena Killip 2 (31,0% vs 15,1% $p = 0,022$, OR 2,5) i naročito Killip 4 (34,4% vs 5,9% $p < 0,0001$, OR 8,4) u odnosu na kontrolnu grupu.

U bolnici je umrlo 84 od 606 (13,8%) bolesnika. Rezultati testiranja razlike u mortalitetu između grupa sa ABG, ABLG i ABDG i kontrolne grupe dati su u tabeli 3. Postojao je povišen IH mortalitet u sve tri grupe sa ABG.

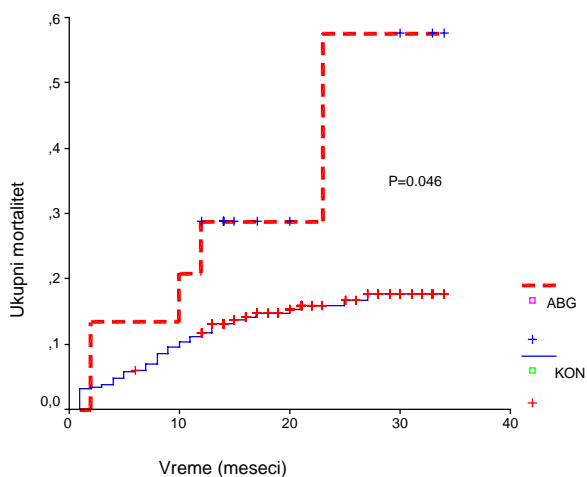
Tabela 3

Intrahospitalni mortalitet bolesnika sa akutnim blokom grane (ABG) i grupe bez ABG

Vrsta akutnog bloka grane	ABG	Bez ABG	p	OR
Akutni blok grane	21 (47,7%)	63 (11,2%)	0,000	7,232
Akutni blok leve grane	5 (33,3%)	63 (11,2%)	0,009	3,960
Akutni blok desne grane	16 (55,1%)	63 (11,2%)	0,000	9,748

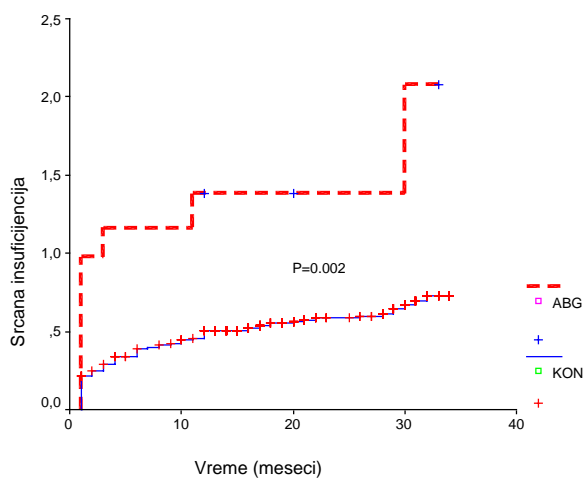
Tokom praćenja izgubljeno je 79 (15%) od 522 bolesnika koji su otpušteni iz bolnice.

Kaplan-Mayerove krive mortaliteta u praćenju bolesnika sa ABG prikazane su na slici 1. Mortalitet u praćenju bolesnika sa ABG i ABLG je viši u odnosu na kontrolnu grupu (log-rank $p = 0,046$ i log-rank $p = 0,01$), dok u grupi sa ABDG ne postoji razlika u praćenju (log-rank $p = 0,59$).



Sl. 1 – Mortalitet tokom praćenja bolesnika sa akutnim blokom grane (ABG) u odnosu na grupu bez ABG (KON)

Učestalost simptoma SI tokom praćenja bolesnika sa ABG u odnosu na kontrolnu grupu prikazana je na slici 2. Postoji veća učestalost simptoma SI tokom praćenja u sve tri grupe sa ABG: u grupi bolesnika sa ABG (log-rank $p = 0,002$), u grupi bolesnika sa ABLG (log-rank $p = 0,02$) i u grupi bolesnika sa ABDG (log-rank $p = 0,004$).



Sl. 2 – Učestalost simptoma SI tokom praćenja bolesnika sa akutnim blokom grane (ABG) u odnosu na grupu bez ABG (KON)

Diskusija

Dobijeni rezultati pokazuju da postoji veći intrahospitalni mortalitet i mortalitet tokom praćenja u grupi bolesnika sa ABG i podgrupi bolesnika sa ABLG, dok podgrupa bolesnika sa ABDG ima veći mortalitet intrahospitalno. Sve grupe bolesnika imaju češću pojavu SI intrahospitalno i tokom praćenja. Ovo je u skladu sa podacima iz literature^{1,3-7}. Bolesnici sa ABG, ABLG i ABDG u našoj studiji stariji su i imaju veću učestalost dijabetesa i prethodnog AIM, što je slučaj i u drugim radovima^{9,13,14}. Niži procenat učestalosti ABG u nekim studijama u odnosu na našu posledica je različitih kriterijuma za učešće u studiji^{1,2,4}.

Povećani intrahospitalni mortaliteta bolesnika sa ABG može se objasniti češćom pojavom SI stepena 2, 3 i 4 prema Killipu i hipotenzije u odnosu na grupu bez ABG. Na zaključak da je srčana insuficijencija uzrok povećanog mortaliteta navodi i viša srčana frekvencija, češća upotreba lekova za terapiju SI diuretika, kardiotonika i inotropne terapije, kao i manja ejectionna frakcija leve komore. Povišen nivo kreatinina u krvi ukazuje na loš hemodinamski status. Bolesnici sa ABG ređe dobijaju standardnu peroralnu terapiju za AIM: aspirin, inhibitore ACE, beta-blokatore, statine. Povezanost ABG sa srčanom insuficijencijom i podatak da bolesnici sa ABG ređe dobijaju standardnu terapiju za AIM nalazi se i u radovima drugih autora^{1,3,5,7,9}.

Bolesnici sa ABLG češće imaju edem pluća (Killip 3) i kardiogeni šok (Killip 4), ali ne hipotenziju i postreanimacionu komu u odnosu na grupu bez ABLG, kao i češću pojavu SI u praćenju. Ovaj rezultat je u skladu sa rezultatima u literaturi¹⁴. Bolesnici sa ABDG imaju visok intrahospitalni mortalitet. To bi se moglo objasniti češćim kardiogenim šokom (Killip 4), hipotenzijom i postreanimacionom komom. U našoj studiji ovi bolesnici nisu imali veći mortalitet u praćenju, verovatno zbog veoma visokog intrahospitalnog mortaliteta. Drugi autori, takođe, našli su da je ABDG praćen povišenim intrahospitalnim mortalitetom, ali i povišenim mortalitetom tokom praćenja^{1,3,4,6}.

Srčana insuficijencija kod bolesnika sa ABG može se objasniti veličinom infarkta, jer je u ranijim studijama pokazano da je ABG povezan sa velikim prednjim infarktima i ekstenzivnom nekrozom¹⁶⁻²². U našoj studiji nije oučena povezanost pojave ABG i maksimalne vrednosti kreatin-kinaze, verovatno zbog rane smrti i neregistrovanja maksimalnih vrednosti enzima. Nađena je povezanost sa lokalizacijom AIM na prednjem zidu samo u grupi sa ABDG.

U nekoliko studija pokazano je da SI predstavlja marker loše prognoze IH i tokom praćenja kod bolesnika sa AIM²³⁻²⁷. Bolesnici sa SI ređe dobijaju beta-blokatore, inhibitore ACE i aspirin, uprkos dokazanog pozitivnog efekta na prognozu bolesnika²⁸⁻³⁰.

Zaključak

Bolesnici sa ABG i AIM spadaju u rizičnu grupu sa čestim pojavom rane i udaljene SI i visokim mortalitetom. Stoga, ova podgrupa bolesnika sa AIM zahteva brzi dijagnostički i agresivni terapijski tretman.

L I T E R A T U R A

- Hod H, Goldbourt U, Behar S. Bundle branch block in acute Q wave inferior wall myocardial infarction. A high risk subgroup of inferior myocardial infarction patients. The SPRINT Study Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. *Eur Heart J* 1995; 16(4): 471–7.
- Gann D, Balachandran PK, Sherif NE, Samet P. Prognostic significance of chronic versus acute bundle branch block in acute myocardial infarction. *Chest* 1975; 67(3): 298–303.
- Hindman MC, Wagner GS, JaRo M, Atkins JM, Scheinman MM, DeSanctis RW, et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. 1. Clinical characteristics, hospital mortality, and one-year follow-up. *Circulation* 1978; 58(4): 679–88.
- Sgarbossa EB, Pinski SL, Topol EJ, Califf RM, Barbogelata A, Goodman SG, et al. Acute myocardial infarction and complete bundle branch block at hospital admission: clinical characteristics and outcome in the thrombolytic era. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and t-PA [tissue-type plasminogen activator] for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(1): 105–10.
- Melgarejo-Moreno A, Galcerá-Tomás J, García-Alberola A, Valdés-Chavarrí M, Castillo-Soria FJ, Mira-Sánchez E, et al. Incidence, clinical characteristics, and prognostic significance of right bundle-branch block in acute myocardial infarction: a study in the thrombolytic era. *Circulation* 1997; 96(4): 1139–44.
- Tomoda H, Aoki N. Right bundle branch block in acute myocardial infarction treated by primary coronary angioplasty and stenting. *Angiology* 2005; 56(2): 131–6.
- Ricou F, Nicod P, Gilpin E, Henning H, Ross J Jr. Influence of right bundle branch block on short- and long-term survival after acute anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17(4): 858–63.
- Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20(4): 457–64.
- Go AS, Barron HV, Rundle AC, Ornato JP, Avins AL. Bundle-branch block and in-hospital mortality in acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *Ann Intern Med* 1998; 129(9): 690–7.
- Rubart M, Zipes DP. Genesis of cardiac arrhythmias: electrophysiological considerations. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E editors. *Braunwald's Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 653–88.
- McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy ES, Kauffman S, Ritzmann LW, Kanarek P, et al. A prospective study of sudden death in "high-risk" bundle-branch block. *N Engl J Med* 1978; 299(5): 209–15.
- Suárez G, Herrera M, Vera A, Torrado E, Ferriz J, Arboleda JA. Prediction on admission of in-hospital mortality in patients older than 70 years with acute myocardial infarction. *Chest* 1995; 108(1): 83–8.
- Wong CK, Stewart RA, Gao W, French JK, Raffel C, White HD. Prognostic differences between different types of bundle branch block during the early phase of acute myocardial infarction: insights from the Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 trial. *Eur Heart J* 2006; 27(1): 21–8.
- Stenstrand U, Tabrizi F, Lindbäck J, Englund A, Rosenqvist M, Wallentin L. Comorbidity and myocardial dysfunction are the main explanations for the higher 1-year mortality in acute myocardial infarction with left bundle-branch block. *Circulation* 2004; 110(14): 1896–902.
- Fisch C. Electrocardiography and vectocardiography. In: Braunwald E, editor. *Heart Disease*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1988. p. 194–202.
- Col JJ, Weinberg SL. The incidence and mortality of intraventricular conduction defects in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1972; 29(3): 344–50.
- Rizzone P, Di Biase M, Baissus C. Intraventricular conduction defects in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1974; 36(7): 660–8.
- Nimetz AA, Shubrooks SJ Jr, Hutter AM Jr, DeSanctis RW. The significance of bundle branch block during acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1975; 90(4): 439–44.
- Opolski G, Kraska T, Ostrzycki A, Zieliński T, Korewicki J. The effect of infarct size on atrioventricular and intraventricular conduction disturbances in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1986; 10(2): 141–7.
- Daboïs C, Piérard LA, Smeets JP, Foidart G, Legrand V, Kulbertus HE. Short- and long-term prognostic importance of complete bundle-branch block complicating acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1988; 11(5): 292–6.
- Haft JJ, DeMaio SJ Jr, Bartoszyk OB. Coronary arteriographic findings in symptomatic right bundle branch block. *Am J Cardiol* 1984; 53(6): 770–3.
- An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med* 1993; 329(10): 673–82.
- Emanuelsson H, Karlson BW, Herlitz J. Characteristics and prognosis of patients with acute myocardial infarction in relation to occurrence of congestive heart failure. *Eur Heart J* 1994; 15(6): 761–8.
- Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER; Second National Registry of Myocardial Infarction. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMII-2). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(8): 1389–94.
- Kannel WB. Epidemiology and prevention of cardiac failure: Framingham Study insights. *Eur Heart J* 1987; 8 Suppl F: 23–6.
- Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325(5): 293–302.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327(10): 669–77.
- Takano H, Manchikalapudi S, Tang XL, Qiu Y, Rizvi A, Jadoon AK, et al. Nitric oxide synthase is the mediator of late preconditioning against myocardial infarction in conscious rabbits. *Circulation* 1998; 98(5): 441–9.
- Tamura M, Chen YJ, Howard EF, Tanner M, Landon EJ, Myers PR. Lipopolysaccharides and cytokines downregulate the angiotensin II type 2 receptor in rat cardiac fibroblasts. *Eur J Pharmacol* 1999; 386(2–3): 289–95.
- Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357(9266): 1385–90.

Rad je primljen 25. VIII 2007.



Oblici akumulacije lipofuscina u ganglijskim ćelijama gornjeg vratnog ganglionu kod čoveka

Patterns of lipofuscin accumulation in ganglionic nerve cells of superior cervical ganglion in humans

Vladimir Živković*, Natalija Stefanović*, Tatjana Đurović-Filipović†, Snežana Pavlović*, Vesna Stojanović*, Mirjana Bakić*, Braca Kundalić*, Miljana Pavlović*

Medicinski fakultet, *Institut za anatomiju, Niš; Medicinski fakultet, †Institut za anatomiju, Kosovska Mitrovica/Priština

Apstrakt

Uvod/Cilj. Podaci iz literature ukazuju da se lipofuscinski pigment (LP) sigurno akumulira u postmitotskim ćelijama i smatra se da je on reper njihovog starenja. Akumulacija LP karakteristična je za nervne ćelije koje su postmitotske. Cilj rada bio je da se ustanove oblici akumulacije i distribucije LP u ganglijskim ćelijama (GĆ) u gornjem vratnom ganglionu (GVG) kod čoveka u toku starenja. **Metode.** Analizirani su ganglioni sa kadavera od 20 godina do iznad 80 godina, ukupno 30. Kao materijal korišćeni su uzorci iz srednjeg dela ganglionu, koji je izdvajan iz okolnog tkiva metodom makrodisekcije. Tkivni uzorci bili su fiksirani u 10% neutralnom formaldehidu, klasično kalupljeni za histološku analizu, zatim su pravljeni tri uzastopna preseka (sa istog nivoa) iz srednjeg dela ganglionu, debljine 5 µm i urađena bojenja: hematoksilin-eozin (HE) metodom, Masson-Fontana impregnacijom srebrom i trihromnim bojenjem po Florantinu. **Rezultati.** Na imerziji analizirani su oblici akumulacije LP u toku starenja i izdvojeni su: difuzni tip (granule pigmenta nepravilno raspoređene i nekonfluentne), unipolarni tip (pigment grupisan na jednom kraju ćelije), bipolarni tip (pigment koncentrisan na dva suprotna kraja ćelije sa jedrom u centru), prstenast tip (pigment u obliku nepotpunog ili potpunog prstena oko jedra) i potpuna ispunjenost ćelije sa LP (gde se mogu izdvojiti dva stepena, kad se jedro može uočiti i kad se ne može uočiti). I u starosnom dobu od 20 godina sreću se ćelije u kojima je akumuliran LP difuznog tipa, ali su zastupljene u manjem broju; dominantne su GĆ koje ne sadrže pigment. Sa starenjem, posebno iznad 60. godine života, prisutni su svi prethodno navedeni tipovi akumulacije sa evidentnim porastom broja ćelija koje su potpuno ispunjene pigmentom, ali se i u najstarijem životnom dobu nalaze ćelije bez pigmenta. **Zaključak.** Lipofuscinski pigment uočava se u GĆ u svim periodima života sa različitim intenzitetom akumulacije. Za životno doba od 20. do 60. godine karakteristične su GĆ bez pigmenta i sa difuznom distribucijom, kao i veoma retke ćelije sa unipolarnim tipom distribucije. U životnom dobu iznad 60 godina, pored ćelija bez pigmenta i difuznog tipa akumulacije, prisutni su i bipolarni tip, prstenast tip i oblici kada je ćelija potpuno ispunjena lipofuscinskim granulama.

Cljučne reči:

lipofuscin; starenje; neuroni; ganglije, spinalne; histološke tehnike.

Abstract

Background/Aim. Considering available literature lipofuscin is a classical age pigment of postmitotic cells, and a consistently recognized phenomenon in humans and animals. Lipofuscin accumulation is characteristic for nerve cells that are postmitotic. This research was focused on lipofuscin accumulation in ganglionic cells (GC) (postganglionic sympathetic cell bodies) of superior cervical ganglion in humans during ageing. **Methods.** We analysed 30 ganglions from cadavers ranging from 20 to over 80 years of age. As material the tissue samples were used from the middle portion of the ganglion, which was separated from the surrounding tissue by the method of macrodissection. The tissue samples were routinely fixed in 10% neutral formalin and embedded in paraffin for classical histological analysis, then three consecutive (successive) sections 5 µm thick were made and stained with hematoxylin and eosin method (HE), silver impregnation technique by Masson Fontana and trichrome stain by Florantin. **Results.** Immersion microscopy was used to analyse patterns of lipofuscin accumulation during ageing making possible to distinguish diffuse type (lipofuscin granules were irregularly distributed and non-confluent), unipolar type (lipofuscin granules were grouped at the end of the cell), bipolar type (lipofuscin granules were concentrated at the two opposite ends of a cell with the nucleus in between at the center of a cell), annular type (lipofuscin granules were in the shape of a complete or incomplete ring around the nucleus) and a cell completely filled with lipofuscin (two subtypes distinguishing, one with visible a nucleus, and the other with invisible one). Even at the age of 20 there were cells with lipofuscin granules accumulated in diffuse way, but in smaller numbers; the GC without lipofuscin were dominant. Growing older, especially above 60 years, all of the above mentioned patterns of lipofuscin accumulation were present with the evident increase in cells completely filled with lipofuscin, but cells without lipofuscin were also present even in the oldest persons. **Conclusion.** Lipofuscin is present in all periods of ageing with a different intensity of accumulation. GC without the pigment, diffusely distributed, as well as very rare cells with a unipolar type of lipofuscin distribution are characteristic for the age of 20-60 years. In the age above 60 years, except the cells without pigment and diffuse accumulation type, there are also bipolar and annular types and forms in which cells are completely filled with lipofuscin granules.

Key words:

lipofuscin; ageing; neurons; ganglia, spinal; histological techniques.

Uvod

Gornji vratni ganglion (GVG) najveći je od svih gangliona simpatičkog stabla i, anatomski gledano, stalna je struktura. Od njegovog gornjeg pola polazi unutrašnji karotidni živac od koga se formira simpatički unutrašnji karotidni splet, odnosno simpatikus glave. Donji pol je interganglijskom spojnicom povezan sa srednjim ili, ako on nedostaje, sa donjim vratnim ganglionom^{1,2}.

Po rečima Picka², brz pogled na histološki presek humanih gangliona pokazuje ganglijske ćelije (GĆ) kao tamne tačke koje su razbacane pojedinačno ili se nalaze u grupama. Takav izgled GĆ u suprotnosti je sa agregatima istih ćelija kod nižih hordata i nekih laboratorijskih životinja. U GVG GĆ najčešće su ovalne ili globozne i po veličini spadaju u ogromne (prosečan prečnik 33–55 µm, pa čak i 60 µm) u poređenju sa ćelijama u drugim delovima simpatičkog stabla.

Starenje, kao univerzalan i neizbežan proces, zahvata sve strukture organizma, pa i ganglione autonomnog nervnog sistema^{3–8}. Funkcije autonomnog nervnog sistema (termoregulacija, nervni odgovor, kardiovaskularni refleks, regulacija krvnog pritiska) u starijem životnom dobu manjkave su i oslabljene⁸. Promene nastale starenjem opisane su na mezenteričnom ganglionu psa, zatim na ćelijama mijenteričnog spleta u humanom kolonu, kao i kod eksperimentalnih životinja^{4,5,9–11}. U navedenim radovima, pored opisa morfoloških izmena na GĆ, opisana je i akumulacija lipofuscinskog pigmenta (LP).

Hannover je 1842. godine prvi opisao pigment žućkastomrke boje u nervnim ćelijama, a Hueck 1912. i Borast 1922. godine uveli su termin lipofuscin. Hamperi je 1934. godine prvi pokazao da se taj pigment nalazi i u drugim ćelijama, ali da je njegova akumulacija u dugoživećim ili postmitotskim ćelijama, kao što su upravo nervne ćelije, u vezi sa starenjem¹². Lipofuscin se ne nalazi u ćelijama koje kratko žive i brzo se dele, kao što se u njima ne zapažaju ni drugi markeri starenja¹³. Akumulacija LP u postmitotskim ćelijama najvažniji je biomarker starenja, posebno u neuronima i predstavlja progresivan proces direktno zavisao od godina¹⁴. Kao takav proučava se duže od jednog veka, pa i danas.

Evidentno je da se LP progresivno i reverzibilno akumulira u postmitotskim ćelijama i smatra se najbitnijim obeležjem stare nervne ćelije – reper starenja postmitotskih ćelija. Cilj rada bio je da se ustanove oblici akumulacije i distribucije LP u GĆ GVG u toku procesa starenja kod čoveka.

Metode

Za istraživanje korišćeni su humani GVG uzeti metodom makrodisekcije pri obdukcijama koje su obavljene na Institutu za sudsku medicinu i Klinici za patologiju Medicinskog fakulteta u Nišu. Ganglioni su uzimani u bloku tkiva, a zatim izdvajani pažljivom preparacijom; korišćeni su samo GVG kad je vratni deo simpatičkog

stabla bio tipičan, odnosno kada je bio prisutan i srednji vratni ganglion¹. Pri uzimanju materijala vodilo se računa da uzrok smrti nije bilo oboljenje ili stanje koje je pogadalo nervni sistem, bilo centralni ili periferni. Ganglioni su presecani po sredini i fiksirani u 10% neutralnom formaldehidu. U istraživanjima je korišćeno 30 gangliona sa kadavera starosti od 20 do preko 80 godina (preciznije 86 godina).

U istraživanju su korišćene histološke metode. Posle fiksacije i klasične histološke obrade tkiva (kalupljenje u parafinske blokove) pravljena su po tri uzastopna preseka debljine 5 µm i bojeni metodama hematoksilin-eozin (HE), impregnacijom srebrom po Masson-Fontana (za ovo bojenje vršena je postfiksacija preseka u Buenovom rastvoru) i trihromnim bojenjem po Florantinu^{15,16}.

Rezultati

Analizom histoloških preseka zapažen je LP u pojedinim GĆ u različitim životnim periodima, ali je njegova akumulacija bila izraženija iznad 60 godina starosti i veoma izražena iznad 80 godina; u starijem životnom dobu zapaženi se karakteristični oblici njegove akumulacije.

Na slici 1 (A i B) prikazane su GĆ bez LP koje su kao takve bile prisutne u svim periodima života, pa čak i u periodu iznad 80 godina, mada su bile ređe zastupljene nego u mlađim životnim dobima.

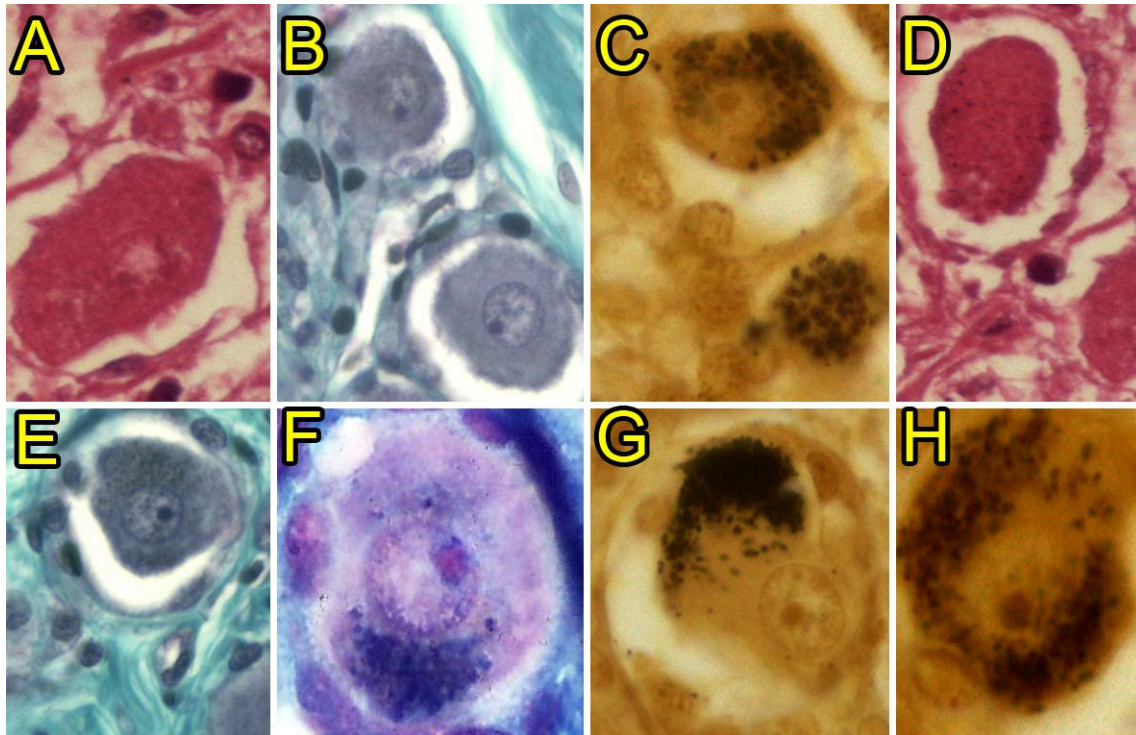
Za difuzni tip (slika 1 – C, D i E) je karakteristično da je LP u granulama koje nisu konfluentne i nepravilno su razbacane po čitavoj citoplazmi GĆ. Jedro je centralno postavljeno i jasno uočljivo. Ovakav tip karakterističan je za mlađe životno doba.

Kod unipolarnog tipa (slika 1 – F i G) LP je koncentrisan u jednom delu ćelije, a jedro pomerenom prema suprotnoj strani i jasno uočljivo. U pojedinim ćelijama, u ostalom delu citoplazme mogu se uočiti difuzno razbacane pigmentne granule ili su u pojedinim ćelijama potpuno odsutne. Pigmentne granule se grupišu i konfluiraju međusobno. Ovakav tip akumulacije karakterističan je za starije životno doba, iznad 60. godine života.

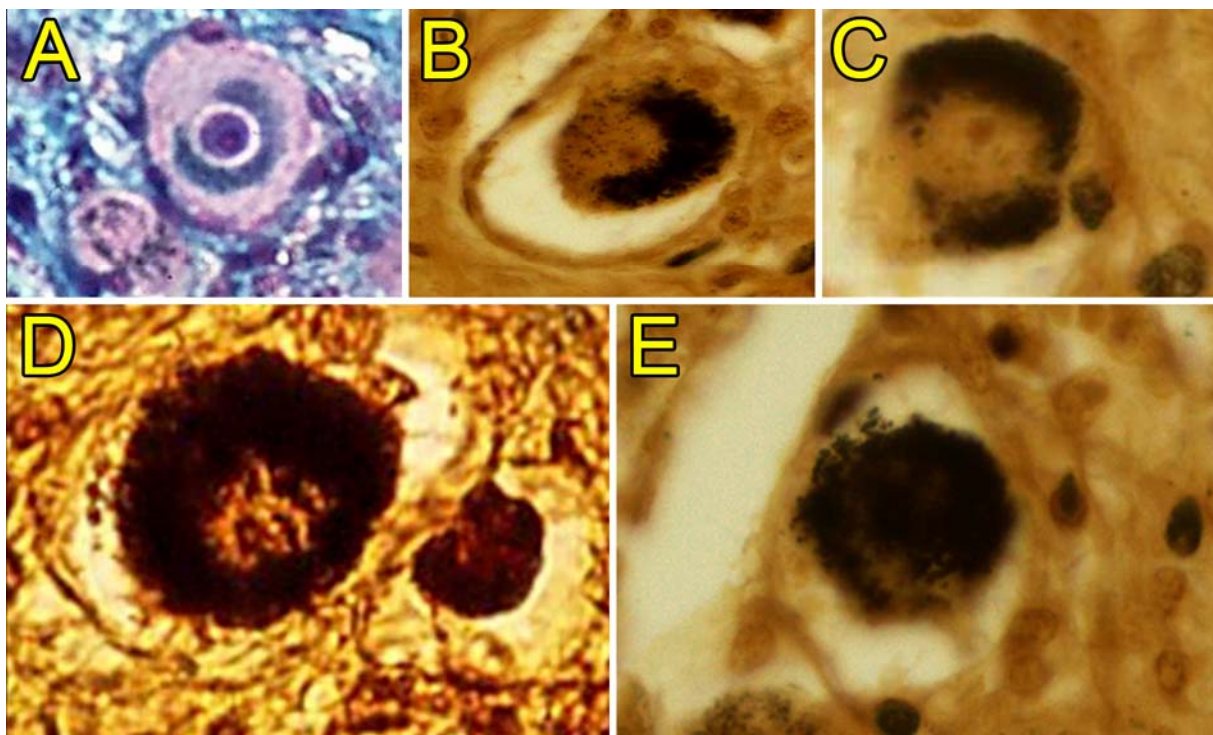
Kod bipolarnog ili bisagastog tipa (slika 1 H) LP se grupišu na dva suprotna dela ćelije, sa jedne i druge strane jedra, koje ostaje u centralnom položaju. Ovakvi oblici su retki i karakteristični za starije životno doba.

Prstenasti tip (slika 2 – A, B i C) karakteriše LP grupisan poput potpunog ili nepotpunog prstena oko jedra, jasno uočljivog i centralno postavljenog. Ovakav oblik akumulacije u GĆ retko se susreće i karakterističan je za starije životno doba.

Potpuna ispunjenost (slika 2 – D i E) znači da LP ispunjava citoplazmu u potpunosti; mogu se uočiti ćelije kod kojih se jedro ispod pigmentnih granula može uočiti (slika 2 D) ili su GĆ tako ispunjene lipofuscinom da se jedro ne može indentifikovati (slika 2 E). Ovakve ćelije brojnije su u životnom dobu iznad 80 godina, mada se ponekad mogu sresti i iznad 60. godine; nisu uočene u mlađem životnom dobu.



Sl. 1 – Oblici distribucije lipofuscina u ganglijskim ćelijama gornjeg vratnog gangliona, uvećanje $\times 1000$ (pod imerzijom)
 A) bez pigmenta (hematoksilin-eozin), B) bez pigmenta (trihromno Florentin), C) difuzni tip (impregnacija srebrom po Masson-Fontana), D) difuzni tip (hematoksilin-eozin), E) difuzni tip (trihromno Florentin), F) unipolarni tip (trihromno Florentin), G) unipolarni tip (impregnacija srebrom po Masson-Fontana), H) bipolarni tip (impregnacija srebrom po Masson-Fontana)



Sl. 2 – Oblici distribucije lipofuscina u ganglijskim ćelijama gornjeg vratnog gangliona, uvećanje $\times 1000$ (pod imerzijom)
 A) nepotpun prsten (trihromno Florentin), B) nepotpun prsten (impregnacija srebrom po Masson-Fontana), C) nepotpun prsten (impregnacija srebrom po Masson-Fontana), D) ćelija potpuno ispunjena, a jedro se nazire (impregnacija srebrom po Masson-Fontana), E) ćelija potpuno ispunjena, a jedro se ne uočava (impregnacija srebrom po Masson-Fontana)

Diskusija

Lipofuscinski pigment koji se označava kao pigment starenja akumulira se u ćelijama koje su postmitotske ili dugoživeće; takve su ćelije u centralnom nervnom sistemu, perifernom nervnom sistemu, mišićne ćelije i druge. U svim ovim ćelijama opisana je akumulacija pigmenta i povećanje njegove količine, u pojedinačnim ćelijama, kao i povećanje broja ćelija koje ga sadrže. U našim istraživanjima LP je evidentiran kao žučkastomrke granule (pri HE bojenju) ili kao crnomrke granule (impregnacija srebrom, trihromno bojenje), u mlađem životnom dobu difuzno distribuiran u citoplazmi. U starijem životnom dobu granule LP konfluiraju, pomeraju se prema jednom od dela ćelije tako da se formiraju opisani oblici akumulacije.

Moglo bi se smatrati da je glavni uzrok akumulacije lipofuscina neadekvatna razgradnja i eliminacija oštećenih biomolekula koji se progresivno akumuliraju i remete funkciju ćelije¹². Mogući mehanizmi odlaganja lipofuscina oduvek su predstavljali pravu enigmu i još uvek su kontroverzni. U nama dostupnoj literaturi figuriraju dve vodeće teorije: teorija oksidativnog oštećenja i teorija poremećaja ćelijskog metabolizma.

U poslednjih četrdeset godina mnogobrojna biohemijska istraživanja ukazuju da je lipofuscin produkt lipidne peroksidacije¹⁴ (oksidativna modifikacija lipida), jer su nezasićene masne kiseline osjetljive na reaktivne vrste kiseonika, a taj proces se završava formiranjem aldehida od kojih je najznačajniji malonilaldehid (MDA). Pri reakciji MDA sa jednom ili sa dve amino grupe proteina nastaju Schiffove baze (dolazi do stvaranja unakrsnih veza između proteina preko aldehydih grupa). Smatra se da je LP produkt oksidativnog oštećenja ćelijskih biomolekula i da je glavni izvor njegove akumulacije oksidativno oštećenje mitohondrija, mada se ističu i druge ćelijske organele kao što su lizozomi¹⁶⁻¹⁸.

Novije teorije o starenju, prvenstveno mitohondrijalno-lizozomalna teorija, ukazuju da je starenje posledica poremećaja u efikasnom uklanjanju oštećenih ćelijskih struktura i njihove zamene novosintetisanim ili poremećaja regeneracije ćelija¹⁹. Lipofuscin se može smatrati za biološki ćelijski otpad koji dovodi do kataboličke disfunkcije ćelije, njenog starenja i na kraju apoptotične smrti^{12,13}. Degradacioni sistem funkcioniše preko kalpana i cistein-proteaze zavisne od kalcijuma; proteazomi se smatraju malom organelom koja razgrađuje proteine. Lizozomi su „čistači“ u ćelijama. Jedna od novijih teorija starenja ukazuje upravo na to da ovakav poremećaj može biti jedan od uzroka starenja, kao i gomilanja biološkog ćelijskog „otpada“ u koji spada i lipofuscin. Po toj teoriji starenje je prouzrokovano kataboličkom disfunkcijom ćelije^{12,13}.

Najnovija istraživanja ukazuju na to da su glavni izvor lipofuscina ipak mitohondrije, jer su proteini mitohondrija

nađeni u sastavu lipofuscina²⁰. Kako je napred navedeno mnoge studije ukazuju na zavisnost akumulacije lipofuscina od oksidativnih procesa, te ako se akumulacija lipofuscina shvati kao posledica oksidativnog stresa, onda je i jasno da je njegova akumulacija u nervnom sistemu intenzivna i da se može smatrati bitnom odlikom stare nervne ćelije^{17,21}.

Gomilanje granula LP u citoplazmi starih ćelija dovodi do njihove aglomeracije i nastanka različitih oblika akumulacije koji su zapaženi u našim istraživanjima. Mada neki radovi ukazuju na moguću reverzibilnost, LP se ne može ukloniti egzocitozom²². U starijem životnom dobu dolazi do aglomeracija granula, pomeranja prema jednom delu GĆ tako da se formiraju opisani oblici akumulacije. Moguće je da ćelija u toku svoje funkcije „zbija“ i „pomera“ LP koga je sve više u njenoj citoplazmi, da bi omogućila održavanje kakve-takve ćelijske funkcije.

Ne samo kod starenja, već i kod Alchajmerove i Parkinsonove bolesti prisutna je akumulacija LP²¹. Između starenja i bolesti prisutan je niz međustanja koja su kvalitativno i kvantitativno različita, pa se ne može pouzdano razgraničiti šta je patološko stanje, a šta je posledica fiziološkog starenja, jer se ta dva procesa međusobno prepliću⁹. Tokom starenja, kao i kod bolesti, akumulacija LP stalno je prisutna i udružena sa gubitkom neurona i istovremenim povećanjem broja GĆ koje sadrže pigment¹⁰. Činjenica je da se i u najstarijem životnom dobu nalaze ćelije koje ne sadrže pigment, kao i da u periodu od dvadesete do četrdesete godine života postoje ćelije koje sadrže pigment u obliku difuzne akumulacije. Da li ćelije potpuno ispunjene pigmentom gube funkciju²¹ i na kraju završe ćelijskom smrti, još uvek je predmet diskusije, ali verovatno ovakve ćelije putem apoptoze izumiru što je u skladu sa nalazima da se sa starenjem smanjuje broj nervnih ćelija za 10–15%, posebno iznad 60. godine života.

U našim istraživanjima samo su konstatovani morfološki tipovi akumulacije LP, ali smatramo da bi morfometrijska analiza i kvantifikacija dale pravi uvid u stepen povećanja broja ćelija sa pigmentom u GVG čoveka u toku starenja.

Zaključak

Lipofuscinski pigment uočava se u GĆ u svim periodima života sa različitim intenzitetom akumulacije. Oblici lipofuscinske akumulacije su difuzni tip, polarni tip, bipolarni tip, prstenast tip i oblik kad je ćelija potpuno ispunjena njime. Za životno doba od 20. do 60. godine karakteristične su GĆ bez pigmenta i sa difuznom distribucijom, kao i veoma retke ćelije sa unipolarnim tipom distribucije. U životnom dobu iznad 60 godina, pored ćelija bez pigmenta i difuznog tipa akumulacije, prisutni su i bipolarni tip, prstenast tip i oblici kada je ćelija potpuno ispunjena lipofuscinskim granulama.

L I T E R A T U R A

1. *Katritsis ED, Lykaki-Anastopoulou G, Papadopoulos NJ*. Anatomical observations on the intermediate ganglion of the cervical sympathetic trunk (based on 232 specimens). *Anat Anz* 1983; 154(1): 33–8.
2. *Pick J*. Autonomic nervous system, morfological comparative, clinical and surgical facts. Philadelphia: Lippincot, Co; 1970.

3. *Cowen T.* Ageing in the autonomic nervous system: a result of nerve-target interactions? A review. *Mech Ageing Dev* 1993; 68(1-3): 163-73.
4. *Cowen T.* Selective vulnerability in adult and ageing mammalian neurons. *Auton Neurosci* 2002; 96(1): 20-4.
5. *Docherty JR.* Age-related changes in adrenergic neuroeffector transmission. *Auton Neurosci* 2002; 96(1): 8-12.
6. *Kudva AE, Shoemaker SE, Crutcher KA, Isaacson LG.* Evidence for reduced accumulation of exogenous neurotrophin by aged sympathetic neurons. *Brain Res* 2002; 948(1-2): 24-32.
7. *Liutkeiene G, Stropus R, Pilmane M, Dabuzinskiene A.* Age-related structural and neurochemical changes of the human superior cervical ganglion. *Ann Anat* 2007; 189(5): 499-509.
8. *Schmidt RE.* Age-related sympathetic autonomic neuropathology. In: *Kuchel GA, Hof PR*, editors. *Autonomic nervous system in old age*. Vol. 33. Basel: Karger; 2004. p. 1-23.
9. *Gagliardo KM, De Carvalho Balieiro JC, De Souza RR, Ribeiro AA.* Postnatal-related changes in the size and total number of neurons in the caudal mesenteric ganglion of dogs: total number of neurons can be predicted from body weight and ganglion volume. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2005; 286(2): 917-29.
10. *Gomes OA, de Souza RR, Liberti EA.* A preliminary investigation of the effects of aging on the nerve cell number in the myenteric ganglia of the human colon. *Gerontology* 1997; 43(4): 210-7.
11. *Schmidt RE.* Age-related sympathetic ganglionic neuropathology: human pathology and animal models. *Auton Neurosci* 2002; 96(1): 63-72.
12. *Terman A, Brunk UT.* Lipofuscin. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36(8): 1400-4.
13. *Terman A, Brunk UT.* Aging as a catabolic malfunction. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36(12): 2365-75.
14. *Yin D.* Biochemical basis of lipofuscin, ceroid, and age pigment-like fluorophores. *Free Radic Biol Med* 1996; 21(6): 871-88.
15. *Lee G*, editor. *Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology*. New York: Mc. Grow Hill Book Co; 1960.
16. *Putt AF*, editor. *Manual of histopathological staining methods*. New York: John Wiley and Sons; 1972.
17. *Beckman KB, Ames BN.* The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev* 1998; 78(2): 547-81.
18. *Porta EA.* Pigments in aging: an overview. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 959: 57-65.
19. *Brunk UT, Terman A.* The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging: accumulation of damaged mitochondria as a result of imperfect autophagocytosis. *Eur J Biochem* 2002; 269(8): 1996-2002.
20. *Schutt F, Ueberle B, Schnölzer M, Holz FG, Kopitz J.* Proteome analysis of lipofuscin in human retinal pigment epithelial cells. *FEBS Lett* 2002; 528(1-3): 217-21.
21. *Brunk UT, Terman A.* Lipofuscin: mechanisms of age-related accumulation and influence on cell function. *Free Radic Biol Med* 2002; 33(5): 611-9.
22. *Katz ML.* Potential reversibility of lipofuscin accumulation. *Arch Gerontol Geriatr* 2002; 34(3): 311-7.

Rad je primljen 8. IV 2008.



Kolor dopler prikaz i merenja intraovarijumske i intrauterusne vaskularizacije na početnom ultrazvučnom pregledu u spontanim ovulacijskim i neovulacijskim ciklusima

Color Doppler imaging and measurements of intraovarian and intrauterine vascularization on basal ultrasound examination in spontaneous ovulatory and anovulatory cycles

Ranko Kutlešić, Mileva Milosavljević, Predrag Vukomanović, Milan Stefanović

Klinički centar, Ginekološko akušerska klinika, Niš

Apstrakt

Uvod/Cilj. Funkcija svakog organa direktno zavisi od vaskularizacije. Ovo važi i za uterus i jajnike čija se vaskularizacija menja tokom menstrualnog ciklusa. Cilj ovog rada bio je da se utvrdi postojanje razlika u protoku krvi kroz arteriole uterusa i strome jajnika na početnom ultrazvučnom pregledu (dan 2–4) tokom spontaninih ovulacijskih i neovulacijskih ciklusa. **Metode.** Ovo prospektivno kliničko ispitivanje obuhvatilo je 205 bolesnika podeljenih u dve grupe: sa ovulacijskim i neovulacijskim ciklusima. Prilikom početnog ultrazvučnog pregleda rađen je i kolor dopler (CD) prikaz i merenja vaskularizacije strome jajnika, arteriola arkuata, radijalnih i subendometrijskih arteriola uterusa. **Rezultati.** Rezistencija protoku krvi kroz arteriole strome jajnika značajno je bila niža kod bolesnica sa ovulacijskim ciklusima (PI $0,97 \pm 0,4$ prema $1,93 \pm 1,37$; $p = 0,001737$ i RI $0,55 \pm 0,12$ prema $0,68 \pm 0,14$; $p = 0,040033$). Nisu registrovane statistički značajne razlike u protoku krvi kroz arteriole arkuate bolesnice sa ovulacijskim i neovulacijskim ciklusima (pulsatilni indeks – PI $1,21 \pm 0,34$ prema $1,61 \pm 0,61$; $p = 0,136161$ i indeks rezistencije – RI $0,64 \pm 0,11$ prema $0,74 \pm 0,07$; $p = 0,136649$). Bolesnice sa ovulacijskim ciklusima imale su nižu rezistenciju protoku krvi kroz radijalne arteriole uterusa u odnosu na bolesnice sa neovulacijskim ciklusima (PI $1,001 \pm 0,22$ prema $1,61 \pm 0,23$ $p = 0,007501$ i RI $0,55 \pm 0,08$ prema $0,71 \pm 0,12$; $p = 0,0460113$). Bolesnice sa ovulacijskim ciklusima imale su nižu rezistenciju protoku krvi kroz subendometrijske arteriole (PI $0,69 \pm 0,19$ prema $1,385 \pm 0,09$; $p = 0,00622$ i RI $0,44 \pm 0,09$ prema $0,65 \pm 0,02$; $p = 0,027458$). **Zaključak.** Kolor dopler ultrazvučni prikaz i merenja protoka krvi kroz arteriole uterusa i strome jajnika na početnom ultrazvučnom pregledu (dan 2–4), ukazuju na nižu rezistenciju protoku krvi u ovulacijskim ciklusima u odnosu na neovulacijske.

Ključne reči:

ultrasonografija, dopler, kolor; materica; jajnik; krvni sudovi, otpor; ovulacija.

Abstract

Background/Aim. Any organs functioning directly depends on vascularization. It applies also to the uterus and ovary which go through changes of vascularization during a menstruation cycle. The aim of this investigation was to determine differences in intrauterine and ovarian stromal arterial blood flow on basal ultrasound examination (day 2–4) between spontaneous ovulatory and anovulatory cycles. **Methods.** This prospective clinical investigation included 205 patients divided into two groups: with ovulatory and with anovulatory cycles. **Results.** Resistance to ovarian arterial stromal blood flow was significantly lower in the patients with ovulatory cycles (pulsatile index – PI 0.97 ± 0.4 vs 1.93 ± 1.37 ; $p = 0.001737$; and (resistance index – RI 0.55 ± 0.12 vs 0.68 ± 0.14 ; $p = 0.040033$). There were no statistically significant differences in arcuate arterial blood flow in the patients with ovulatory and anovulatory cycles (PI 1.21 ± 0.34 vs 1.61 ± 0.61 $p = 0.136161$ and RI 0.64 ± 0.11 vs 0.74 ± 0.07 ; $p = 0.136649$). The patients with ovulatory cycles had lower uterine radial arterial blood flow than the patients with anovulatory cycles (PI 1.001 ± 0.22 vs 1.61 ± 0.23 $p = 0.007501$ and RI 0.55 ± 0.08 vs 0.71 ± 0.12 ; $p = 0.0460113$). The patients with ovulatory cycles had lower subendometrial arterial blood flow resistance (PI 0.69 ± 0.19 vs 1.385 ± 0.09 ; $p = 0.00622$ and RI 0.44 ± 0.09 vs 0.65 ± 0.02 ; $p = 0.027458$). **Conclusion.** Color Doppler ultrasound imaging and measurements of intrauterine and ovarian stromal arterial blood flow on basal ultrasound examination (day 2–4), showed lower resistance to blood flow in ovulatory than in anovulatory cycles.

Key words:

ultrasonography, doppler, color; uterus; ovary; blood flow velocity; ovulation.

Uvod

Funkcija svakog organa direktno zavisi od vaskularizacije. Logično je da ovo važi i za uterus i jajnik, čija je vaskularizacija izložena cikličnim promenama u toku menstrualnog ciklusa. Štaviše, u ljudskom organizmu stvaranje novih krvnih sudova fiziološko je samo u tri situacije: prilikom zarastanja rana, tokom reparacije endometrijuma u proliferativnoj fazi menstrualnog ciklusa i za vreme folikulogeneze i stvaranja žutog tela u jajniku¹.

Još četrdesetih godina prošlog veka, Edward Marqee je opisao ciklična smenjivanja spazama i dilatacije arteriola, koja se javljaju neposredno pre odlublivanja endometrijuma tokom menstruacije, a zatim rast novih krvnih sudova u toku faze regeneracije sluzokože materice. Ove ciklične promene posmatrane su na endometrijumu implantiranom u prednju očnu komoru ženki rebus majmuna^{2,3}. Četrdeset godina kasnije utvrđeno je da je već devetog dana ciklusa vaskularizacija dominantnog folikula dva puta razvijenija od vaskularizacije ostalih folikula i da ovo omogućava isporuku veće količine gonadotropina dominantnom folikulu⁴. Značaj promene vaskularizacije još više je izražen u luteogenezi. Endotelne ćelije čine polovinu svih ćelija zrelog žutog tela⁵. Angiogeneza i stvaranje vazoaktivnih komponenti u endotelu krvnih sudova je pod direktnim uticajem produkata ćelija žutog tela koje učestvuju u steroidogenezi, a za uzvrat, produkti endotela direktno utiču na funkciju žutog tela: endotelin 1 mogući je medijator luteolize^{6,7}.

Napred navedene činjenice potiču iz eksperimenata na životinjama. Devedesetih godina prošlog veka kolor dopler ultrazvuk omogućio je neinvazivno *in vivo* praćenje protoka krvi kroz arterije uterine i ovarike tokom humanog menstrualnog ciklusa⁸⁻¹¹. Rezistencija protoka krvi kroz *a. uterine* u lutealnoj fazi pada i protok krvi kroz uterus raste, što je najizraženije u vremenu tzv. „implantacionog prozora“ od 19. do 25. dana ciklusa, kada se endometrijum priprema da prihvati konceptus. Ove hemodinamske promene karakteristične su samo za *a. uterinu* i *a. ovaricu* i nisu registrovane u perifernim arterijama⁸. Ipak, ovo su veliki krvni sudovi i na protok krvi kroz njih utiču i mnogi sistemski faktori, a ne samo lokalni produkti. Osim toga, vizualizacija i merenje protoka kroz jajničku arteriju tehnički su otežani zbog nepovoljnog ugla insonacije i zato manje precizni. Problemi vezani za tačno merenje dijametra krvnog suda i tortuoznost samih sudova, još više komplikuju ovakav pristup problemu. Zbog toga, danas, većina istraživača bavi se malim krvnim sudovima – arteriolama uterusa i jajnika, čije je ispitivanje omogućeno primenom osetljivih visokofrekventnih transvaginalnih sondi, kao i trodimenzionalnog ultrazvuka sa *power* doplerom ili kolor dopler energijskim (CDE) prikazom, što zavisi od naziva proizvođača, koji omogućava ispitivanje protoka krvi kroz ceo endometrijum, subendometrijsko područje, strumu jajnika kao i perifolikulnog i lutealnog protoka krvi¹²⁻¹⁸.

Cilj ovog rada bio je da se utvrdi postojanje eventualnih razlika u protoku krvi kroz arteriole uterusa i strome jajnika na početnom ultrazvučnom pregledu (dan 2–4) kod spontanih ovulacijskih i anovulatornih ciklusa.

Metode

U ovo prospektivno kliničko ispitivanje bilo je uključeno 205 bolesnica, koje su primljene u kliniku zbog hormonskog ispitivanja infertiliteta, u periodu od januara 2001. do novembra 2005. godine. Pored uobičajene obrade (anamneza i klinički pregled), kod ovih bolesnica rađena je ultrazvučna (UZ) folikulometrija i uzimana krv iz kubitalne vene za određivanje nivoa hormona.

Ultrazvučni pregledi bolesnica urađeni su transvaginalnom sondom od 7 MHz, na aparatu marke Acuson 128 XP 10i (Acuson Corporation, Mountain View, CA), između 8:00 i 10:00 h – radi isključenja dnevnih varijacija protoka krvi. Sve preglede obavio je isti ispitivač. Prilikom početnog pregleda (dan 2–4 spontanog ciklusa), merene su dimenzije uterusa i jajnika, registrovan broj antralnih folikula na jajnicima, merena debljina endometrijuma u dva sloja i registrovano eventualno postojanje drugih promena na uterusu, jajnicima i jajovodima (miomi, ciste ili hidrosalpinks). Zatim, CD tehnikom mapirani su krvni sudovi strome jajnika i intrauterusni krvni sudovi: arteriole arkuate (uz spoljnu ivicu zida uterusa), radijalne (u sredini miometrijuma) i subendometrijske (unutar 2 mm od ivice endometrijuma, pri čemu je CD signal subendometrijskog suda uziman u obzir samo ako se pružio do same bazalne ivice endometrijuma). Cursor je postavljan na najizraženiji krvni sud u željenom području, širina podešena da što je više moguće odgovara dijametru krvnog suda, startovan je pulsni dopler i, po dobijanju tri jasna uzastopna talasa, mereni su CD parametri protoka krvi: pulsatilni indeks (PI), indeks rezistencije (RI), odnos brzine protoka krvi u sistoli i dijastoli (S/D) odnos i maksimalna brzina protoka krvi u sistoli (V max).

Na ultrazvučnom pregledu u toku folikulne faze ovulacijskih ciklusa registrovano je postojanje dominantnog folikula, meren njegov dijametar, izgled i debljina endometrijuma. Zatim je detektovan i meren perifolikulni protok, na ivici dominantnog folikula, kao i intrauterusni protoci.

Na ultrazvučnom pregledu u toku periovulacijskog perioda spontanih ovulacijskih ciklusa, tj. neposredno pre ovulacije, meren je promer dominantnog folikula, registrovan izgled i debljina endometrijuma, kao i perifolikulni i intrauterusni protoci, na isti način kao i na prethodnom pregledu.

Na ultrazvučnom pregledu u toku sredine lutealne faze registrovano je postojanje i izgled žutog tela, kao i CD prikaz i merenje perilutealne i intratekalne vaskularizacije. Takođe, registrovan je izgled i debljina endometrijuma, oblik kavuma uterusa, kao i CD prikaz i merenja intrauterusne vaskularizacije na nivou arteriola arkuata, radijalnih i subendometrijskih arteriola, kao i spiralnih arteriola, gde je to bilo tehnički izvodljivo.

Hormonske analize bolesnica rađene su u laboratoriji nuklearne medicine, standardnim RIA (radioimmunoassay) metodama. Na početku ciklusa kod svih bolesnica određivani su nivoi gonadotropina, estradiola (E2), progesterona (Pr), testosterona (Ts) i prolaktina (PRL). U slučajevima u kojima je to bilo indikovano na osnovu anamneze, kliničkog pregleda i biohemijskih analiza određivani su i nivoi tireostimulirajućeg hormona (TSH), kortizola u 9 i 21 h, a rađen je i

oralni test tolerancije glukoze sa određivanjem insulinemije u svakom uzorku. Perioovulacijsko su određivani nivoi gonadotropina, estradiola i prolaktina. U sredini lutealne faze su određivani nivoi gonadotropina, estradiola, progesterona i prolaktina. Bolesnicama sa amenorejom (i jasnom anovulacijom) nivoi hormona u krvi određivani su samo u jednom uzorku, a ako je to bilo potrebno, ponavljani su još jednom (npr. radi provere dijagnoze hiperprolaktinije, za koju je potrebno da PRL bude povišen najmanje u dva uzorka krvi). Radi utvrđivanja i drugih uzroka infertiliteta, bolesnicama je savetavano da urade ambulantno i histerosalpingografiju, spermogram i ostala ispitivanja, ukoliko to nije bilo obavljeno do tada.

Ovulacija potvrđena je nalazom žutog tela na UZ pregledu u lutealnoj fazi ciklusa i nivoima progesterona višim od 4 ng/l u sredini lutealne faze, kako je to ranije opisano⁸.

Statistička značajnost testirana je pomoću komercijalnog softvera, korištenjem Studentovog *t* testa. Statistička značajnost korelacije bazalnih nivoa hormona i CD pokazatelja protoka krvi kroz arteriole jajnika testirana je izračunavanjem koeficijenta korelacije *r*.

Rezultati

Bolesnice sa ovulacijskim ciklusima bile su nešto mlađe od bolesnica sa neovulacijskim ciklusima (31,12 ± 5,5 godi-

na prema 32,89 ± 6,58 godina), ali razlika nije bila statistički značajna ($p = 0,0564836$). Ove dve grupe međusobno se nisu razlikovale ni u trajanju infertiliteta (4,72 ± 3,39 godina u grupi bolesnica sa ovulacijskim ciklusima, prema 4,82 ± 3,11 godina u grupi neovulacijskih bolesnica, $p < 0,05$).

U toku ultrazvučnog pregleda na početku ciklusa (dan 2–4) CD i CDE prikaz otkrio je izraženiju vaskularizaciju strome jajnika bolesnica sa neovulacijskim ciklusima u poređenju sa vaskularizacijom strome jajnika neovulacijskih bolesnica. U tabeli 1 prikazani su rezultati CD merenja stomalne vaskularizacije jajnika kod ove dve grupe bolesnica. Rezistencija protoku krvi kroz arteriole strome jajnika na početnom ultrazvučnom pregledu (dan 2–4) bila je značajno niža u stromi jajnika bolesnica sa ovulacijskim ciklusima.

Nisu registrovane statistički značajne razlike u protoku krvi kroz arteriole arkuate na početnom ultrazvučnom pregledu (dan 2–4) između bolesnica sa ovulacijskim i onih sa neovulacijskim ciklusima (tabela 2).

Na početnom ultrazvučnom pregledu mereni su i CD parametri protoka krvi kroz radijalne arteriole (tabela 3). Bolesnice sa ovulacijskim ciklusima imale su nižu rezistenciju protoku krvi kroz radijalne arteriole uterusa na početnom ultrazvučnom pregledu (dan 2–4).

Kolor dopler parametri merenja protoka krvi kroz subendometrijske arteriole – do dva milimetra od ivice endometrijuma – na početnom ultrazvučnom pregledu (dan 2–4)

Tabela 1

Kolor dopler merenja intraovarijumske stromne vaskularizacije bolesnica sa ovulacijskim i neovulacijskim ciklusima na početnom ultrazvučnom pregledu (dan 2–4)

Ispitanice	Pulsatilni indeks	Indeks rezistencije	Odnos protoka krvi u sistoli i dijastoli	Maksimalne brzina protoka krvi u sistoli (cm/sec)
Bolesnice sa ovulacijskim ciklusima (n = 120)	0,97 ± 0,4	0,55 ± 0,12	2,35 ± 0,85	10,86 ± 7,11
Bolesnice sa neovulacijskim ciklusima (n = 85)	1,93 ± 1,37	0,68 ± 0,14	4,28 ± 3,28	12,0 ± 5,65
Studentov <i>t</i> test	$p = 0,001737^\dagger$	$p = 0,040033^*$	$p = 0,004116^\dagger$	$p = 0,413871$

*statistički značajna razlika; [†]statistički visoko značajna razlika

Tabela 2

Kolor dopler merenja protoka krvi kroz arteriole arkuate uterusa bolesnica sa ovulacijskim i neovulacijskim ciklusima na početnom ultrazvučnom pregledu (dan 2–4)

Ispitanice	Pulsatilni indeks	Indeks rezistencije	Odnos protoka krvi u sistoli i dijastoli	Maksimalne brzina protoka krvi u sistoli (cm/sec)
Bolesnice sa ovulacijskim ciklusima (n = 120)	1,21 ± 0,34	0,64 ± 0,11	3,8 ± 1,64	9,5 ± 2,12
Bolesnice sa neovulacijskim ciklusima (n = 85)	1,61 ± 0,61	0,74 ± 0,07	3,0 ± 0,83	11,67 ± 7,22
Studentov <i>t</i> test	$p = 0,136161$	$p = 0,136649$	$p = 0,176877$	$p = 0,35197$

Tabela 3

Prikaz kolor dopler parametara protoka krvi kroz radijalne arteriole uterusa bolesnica sa ovulacijskim i bolesnica sa neovulacijskim ciklusima na početnom ultrazvučnom pregledu (dan 2–4)

Ispitanice	Pulsatilni indeks	Indeks rezistencije	Odnos protoka krvi u sistoli i dijastoli	Maksimalne brzina protoka krvi u sistoli (cm/sec)
Bolesnice sa ovulacijskim ciklusima (n = 120)	1,001±0,22	0,55±0,08	2,30±0,54	6,8±2,38
Bolesnice sa neovulacijskim ciklusima (n = 85)	1,61±0,23	0,71±0,12	4,0±1,41	5,33±2,32
Studentov <i>t</i> test	$p = 0,007501^\dagger$	$p = 0,0460113^*$	$p = 0,017105^*$	$p = 0,23$

*statistički značajna razlika; [†]statistički visoko značajna razlika

pokazale su nižu rezistenciju protoku krvi kroz subendometrijske arteriole bolesnica sa ovulacijskim ciklusima (tabela 4).

tencije i izraženiji perifolikulni protok oko folikula koji su nosili zrelu jajnu ćeliju²¹. Bolja vaskularizacija folikula omogućava i bolju snabdevenost gonadotropinima, što potpomaže

Tabela 4

Prikaz kolor dopler parametara protoka krvi kroz subendometrijske arteriole bolesnica sa ovulacijskim i bolesnica sa neovulacijskim ciklusima na početnom ultrazvučnom pregledu (dan 2–4)

Ispitanice	Pulsatilni indeks	Indeks rezistencije	Odnos protoka krvi u sistoli i dijastoli	Maksimalne brzina protoka krvi u sistoli (cm/sec)
Bolesnice sa ovulacijskim ciklusima (n = 120)	0,69 ± 0,19	0,44 ± 0,09	1,83 ± 0,28	3,6 ± 0,57
Bolesnice sa neovulacijskim ciklusima (n = 85)	1,385 ± 0,09	0,65 ± 0,02	3,25 ± 0,35	6,0 ± 0,91
Studentov t test	$p = 0,00622^\dagger$	$p = 0,027458^*$	$p = 0,025288^*$	0,289256

*statistički značajna razlika; †statistički visoko značajna razlika

U grupi bolesnica sa ovulacijskim ciklusima bazalni nivoi LH (dan 2–4 ciklusa) negativno su korelisali sa PI intraovarijacijskih stromnih arteriola ($r = -0,70$), bazalne vrednosti FSH negativno su korelisale sa RI intraovarijacijskih stromnih arteriola ($r = -0,93$), a vrednosti estradiola bile su u pozitivnoj korelaciji sa indeksom rezistencije arteriola strome jajnika ($r = 0,98$), izmerenom prilikom početnog ultrazvučnog pregleda.

U grupi neovulacijskih bolesnica, nisu zabeležene statistički značajne korelacije bazalnih nivoa gonadotropina i estradiola i pokazatelja rezistencije protoku krvi kroz arteriole strome jajnika.

Diskusija

Već prva CD ispitivanja protoka krvi kroz glavne arterije koje snabdevaju uterus i jajnik (*a. uterina* i *a. ovarica*) ukazala su na pad rezistencije tokom menstrualnog ciklusa, sa nižom rezistencijom na strani dominantnog folikula¹⁹. Ovo sugeriše da lokalni faktori, poreklom iz dominantnog folikula direktno utiču na protok krvi kroz ove krvne sudove. Bilo bi logično da je uticaj ovih faktora na arteriole strome jajnika, perifolikulne arteriole i intrauterusne krvne sudove još više izražen. Ovo je glavni razlog što je pažnja istraživača danas usmerena na ove krvne sudove, pored već navedenih tehničkih problema vezanih za identifikaciju arterije ovarike i nepovoljan ugao insonacije.

Do danas je objavljen veliki broj radova koji se bavio CD prikazom i merenjima intrauterusne i intraovarijumske vaskularizacije, ali većina se odnosila na cikluse sa kontrolisanom hiperstimulacijom jajnika u toku *in vitro* fertilizacije (IVF). Daleko je manji broj radova koji ispituju ove promene u prirodnim, nestimuliranim ciklusima, i svi oni se međusobno razlikuju u načinu pristupa, posebno u danu kada su merenja izvršena.

Merenja perifolikulnog i lutealnog protoka tokom ciklusa ukazala su, takođe, na pad indeksa rezistencije, posebno tokom lutealne faze, čak je postavljena i hipoteza da je pad rezistencije u intraovarijumskoj vaskularizaciji tokom lutealne faze neophodan uslov za nastanak trudnoće²⁰. Kolor dopler merenja perifolikulnog protoka tokom kontrolisane hiperstimulacije jajnika u IVF ciklusu pokazala su, takođe, pad rezis-

tencije u toku folikulne faze. Klasična histološka ispitivanja na rezus majmunima pokazala su da je već devetog dana ciklusa vaskularizacija teke dominantnog folikula dva puta razvijenija od vaskularizacije teke preostalih folikula iz iste kohorte, a i produkcija faktora rasta vaskularnog endotela VEGF (*vascular endothelial growth factor*), koga stvara granulosa u odgovoru na LH i koji indukuje angiogenezu, izraženija je na strani dominantnog folikula^{4, 22–25}. Ulogu u stimulaciji angiogeneze u toku rasta folikula ima i regulacija ovarijumskog prorenin – renin-angiotenzin sistema²⁶. Pad rezistencije u perifolikulnim krvnim sudovima tokom rasta folikula mogao bi da se objasni dejstvom navedenih lokalnih faktora. Sa druge strane, moglo bi da se očekuje da su indeksi rezistencije stromnih krvnih sudova jajnika viši u neovulacijskim ciklusima, s obzirom da u tim ciklusima izostaje rast dominantnog folikula, što naše ispitivanje i pokazuje. Izuzetak bi bila podgrupa bolesnica sa policističnim jajnicima i retkim ovulacijama, kod kojih CD ultrazvučni pregled otkriva izraženiju vaskularizaciju strome jajnika u poređenju sa normoovulacijskim bolesnicama, ali bi ovo moglo da se objasni „stanjem pripravnosti“ i velikim brojem folikula koji ulaze u proces regrutacije i, stoga, većom produkcijom lokalnih faktora koji utiču na vaskularizaciju i angiogenezu²⁷.

Navedene angiogene faktore stvara i endometrijum u ovulacijskom ciklusu^{3, 28}, pa je logično da pad rezistencije tokom ciklusa postoji i u intrauterusnoj vaskularizaciji, što je naše ispitivanje i pokazalo.

Kolor dopler prikaz i merenje protoka kroz arteriole uterusa tokom prirodnog menstrualnog ciklusa i u IVF ciklusima postalo je predmet ispitivanja tek poslednjih godina. Na osnovu napred iznesenog, logično bi bilo da je rezistencija protoku krvi kroz subendometrijske krvne sudove niža u ciklusima sa koncepcijom nego u nekonceptijskim ciklusima i da bi CD prikaz i merenja intrauterine vaskularizacije mogao da bude parametar procene receptivnosti endometrijuma. Naše ispitivanje prirodnih (spontanih) ciklusa ukazuje da je rezistencija protoku krvi u intraovarijumskim i intrauterusnim sudovima već na samom početku ciklusa (dan 2–4) niža u prirodnim ovulacijskim nego u neovulacijskim ciklusima. Ispitivanja protoka krvi kroz uterus i jajnik u toku IVF ciklusa sa kontrolisanom hiperstimulacijom jajnika dala su slične rezultate²⁹.

U grupi naših ovulacijskih bolesnica bazalni nivoi gonadotropina bili su u negativnoj korelaciji sa pokazateljima rezistencije protoku krvi kroz arteriole strome jajnika, a estradiol je pozitivno korelirao sa njima. Poznato je da su bazalni nivoi estradiola nešto viši kod bolesnica sa početnim smanjenjem funkcije jajnika, a povećana rezistencija protoka krvi kroz arteriole strome jajnika bi mogla da prati to stanje, pa bi ovo objasnilo, na prvi pogled paradoksnu pozitivnu korelaciju estradiola i rezistencije protoka krvi kroz arteriole strome jajnika³⁰⁻³³. Ova grupa bolesnica jeste imala ovulaciju u ispitivanom ciklusu, ali je bila i subfertilna (sa srednjim trajanjem infertilneta 4,72±3,39 godina), pa je moguće i postojanje suptilnog defekta (na nivou peptida jajnika) koji je praćen povećanjem rezistencije protoku krvi kroz arteriole strome jajnika, a moguće je da je upravo to i razlog za subfertilnost. Ipak, ova hipoteza tek treba da se dokaže.

Izostanak korelacija bazalnih nivoa hormona i pokazatelja rezistencije protoku krvi kroz arteriole strome jajnika u grupi naših neovulacijskih bolesnica tumačimo time da postoje i drugi brojni razlozi za izostanak ovulacije (centralnog porekla), a ne samo na nivou jajnika. Naša dalja ispitivanja vezana za odnos nivoa cirkulišućih hormona i CD pokazatelja intrauterusne i intraovarijumske vaskularizacije su u toku. U svakom slučaju, izgleda logično da regulacija protoka krvi kroz arteriole uterusa i jajnika u većoj meri zavisi od lokalnih faktora (uglavnom peptida), a manje od cirkulišućih hormona.

Kolor dopler prikaz i merenja protoka krvi kroz arteriole uterusa i jajnika imaju i klinički značaj: u predviđanju uspeha IVF ciklusa, proceni receptivnosti endometrijuma i mogućnosti uticaja eventualne terapije.

Na prvom mestu ispitivana je mogućnost predviđanja uspeha kontrolisane hiperstimulacije jajnika tokom IVF ciklusa, ali po ovom pitanju postoje znatna neslaganja. Prema jednim, ova merenja mogu da ukažu na bolesnice sa uspešnim ishodom IVF ciklusa, ali ima i potpuno suprotnih mišljenja da CD nema nikakvu prediktivnu vrednost za uspeh IVF ciklusa, kao i kompromisnih stavova – da perifolikulni protok može da predvidi uspeh IVF ciklusa, a da endometrijski protok nema takvu vrednost^{12, 29, 34-40}.

Trudnoća je rezultat sinhronizacije mnogih znanih i nezvanih faktora, pa nije realno očekivati da zavisi samo od perifolikulne – lutealne ili subendometrijalne – endometrijske vaskularizacije. Sa druge strane, ovulacija ili odgovor jajnika u ciklusu koji se stimuliše, kao i receptivnost endometrijuma, u većoj meri zavise od vaskularizacije i pada rezistencije protoku krvi kroz male krvne sudove ovih područja. Zato je i naše ispitivanje pokazalo nižu vaskularnu rezistenciju u prirodnim ovulacijskim ciklusima. Slične rezultate dobili su i autori koji su svoju pažnju usmerili i na druge parametre, a ne samo na trudnoću, kao merilo uspešnosti IVF ciklusa.

Pad PI i RI intraovarijumskog protoka krvi na dan aspiracije folikula pozitivno su korelirali sa stopom zrelih oocita, a negativno sa incidencijom apoptoze u muralnim i kumulusnim granulosa ćelijama, pa je zaključak da su to dobri indikatori luteinizacije i oksidacije, kao i kvaliteta oocite⁴¹.

Kao što bi i moglo da se očekuje, starenje utiče na redukciju protoka krvi kroz stromu jajnika infertilnih bolesnica

i fertilnih žena. Procenjuje se da vaskularni indeks pada 0,18% za godinu dana⁴².

Naše ranije objavljeno ispitivanje ukazalo je da bolesnice sa slabijim odgovorom na kontrolisanu hiperstimulaciju ovarijuma u toku IVF ciklusa imaju višu rezistenciju protoku krvi kroz arteriole strome jajnika na početnom UZ pregledu⁴³.

Osim predikcije uspeha stimulacije ovulacije i IVF ciklusa, kolor dopler prikaz i merenja protoka krvi kroz stromu jajnika i subendometrijsko područje na početnom ultrazvučnom pregledu (pre početka stimulacije – dan 2–4 ciklusa) bi mogli da imaju i praktični značaj u planiranju daljeg postupka lečenja infertilneta individualne bolesnice.

Bolesnice koje se podvrgavaju kontrolisanoj hiperstimulaciji jajnika u IVF ciklusu i kod kojih je na početnom ultrazvučnom pregledu, uz postojanje drugih prediktora lošeg odgovora na stimulaciju, zabeležena i manje izražena vaskularizacija strome jajnika i viša rezistencija protoku krvi kroz arteriole strome jajnika, mogle bi da budu prebačene na drugi režim stimulacije, koji bi im dao više šansi za uspeh i pošteo ih razočaranja. To podrazumeva prelazak sa „dugog“ na „kratki“ protokol u sledećem ciklusu, upotrebu viših doza gonadotropina uz isključenje ili smanjivanje doze GnRH agoniste, što bi moglo da se učini već u aktuelnom ciklusu⁴⁴.

Bolesnicama kod kojih CD prikaz i merenja subendometrijske vaskularizacije ukazuju na višu akustičku impendanciju i, stoga, nepovoljniju sredinu za implantaciju, moglo bi da se ponudi zamrzavanje embriona i embriotransfer za neki sledeći ciklus sa boljom receptivnošću endometrijuma.

Problem dodatno komplikuje i činjenica da protok kroz arterije uterine ne odlikava subendometrijski i endometrijski protok i da se oni mogu tačno da izmere upotrebom trodimenzionalnog *power* doplera^{45, 46}.

Danas u literaturi postoje znatna neslaganja o vrednosti CD prikaza i merenja intrauterusne vaskularizacije na nivou arteriola arkuata, radijalnih i subendometrijskih arteriola kao mogućih parametara za procenu receptivnosti endometrijuma⁴⁵⁻⁴⁸. Sva navedena ispitivanja vezana za receptivnost endometrijuma, protok kroz arteriju ovariku i uterinu, perifolikulni i intrauterusni protok, međusobno se razlikuju u danu ispitivanja, primenjenom protokolu i zaključcima o pouzdanosti ovih metoda u predikciji koncepcije. Danas je sigurno da je u slučajevima sa endometrijumom debljine ≤ 6 mm, hiperehogenog i heterogenog izgleda na UZ pregledu u toku periovlacijskog perioda, manja šansa za nastanak trudnoće, da prisustvo kontraktilnosti uterusa pri tome ima neki značaj i da izraženija perifolikulna, lutealna, endometrijska i subendometrijska vaskularizacija na CD ultrazvučnom pregledu ne remeti oplodnju i implantaciju, mada ne može da se sa sigurnošću tvrdi da je i neophodan uslov za nastanak trudnoće⁴⁸. Razvoj novih tehnika i računarskih softvera za analizu CD signala možda će u budućnosti dati siguran odgovor na ovo pitanje.

Merenje subendometrijskog i endometrijskog protoka ima svoj značaj i u endometriozu: smatra se da je kod ovih bolesnica vaskularnost endometrijuma povišena i da to olakšava implantaciju⁴⁹. Terapija endometrioze danazolom

posle šest nedelja dovodi do povišene vaskularne rezistencije u arteriji uterini, čime se objašnjava ne samo efekat na endometriozu, već i povoljno dejstvo danazola u disfunkcionalnim krvarenjima iz uterusu⁵⁰.

Postavlja se i pitanje da li je moguće da se utiče na perifolikulnu i subendometrijsku vaskularizaciju. Posebno je interesantno dejstvo lekova koji utiču na protok krvi kroz male krvne sudove i koji bi zbog toga mogli da se koriste u poboljšanju odgovora jajnika na stimulaciju ovulacije ili na poboljšanje receptivnosti endometrijuma. U vezi ovoga vršena su ispitivanja dejstva steroidnih i nesteroidnih lekova na protok krvi kroz uterus i jajnik.

Estrogen svoje dejstvo na krvne sudove endometrijuma i arterije uterine ispoljava preko β -2 estradiolskih receptora (E2- β). Receptori za estradiol nađeni su u zidu materičnih arterija i tako estrogen ispoljava direktno vazodilatatorni efekat na ove krvne sudove, makar u hipoestrogenom stanju⁵¹. Već male doze estrogena smanjuju PI u arteriji uterini kod bolesnica sa prevremnom insuficijencijom jajnika⁵². Transdermalni estradiol upotrebljen kao hormonska supstitucija u menopauzi ima sličan efekat, a didrogesteron, upotrebljen kao gestagen u ovoj šemi hormonske supstitucije, ne remeti vazodilatatorne efekte transdermalnog estradiola^{53,54}.

Vaginalno dat estradiol u dozi od 2 mg ima povoljniji uticaj na proliferaciju endometrijuma i vaskularizaciju uterusu u odnosu na *per os* primenu, verovatno kombinacijom lokalnih i sistemskih efekata^{55,56}.

Sa druge strane, kontinuirana upotreba kontraceptiva dovodi do atrofije endometrijuma, što je ranije i korišteno u terapiji endometrioze. Estrogeni svoje dejstvo na krvne sudove endometrijuma ispoljavaju preko E2- β receptora u zidu arteriola i preko perivaskularnih ćelija strome. Redukcija vaskularizacije u toku prolongirane primene kontraceptiva je moguće objašnjenje za hipotrofiju endometrijuma i nemogućnost adekvatnog odgovora endometrijuma na estradiol i indukciju ovulacije, što je i opisano posle dugotrajne upotrebe oralnih kontraceptiva⁵⁷. Naša ispitivanja vezana za dejstvo kontraceptiva na intrauterusni i intraovarijski protok krvi su u toku.

Dejstvo samog progesterona na protok krvi kroz uterus manje je ispitivano. Progesteron dat u terapiji lutealne insuficijencije povećava protok krvi kroz uterus u prisustvu normalnih nivoa estrogena⁵⁸.

Metformin dat neovulacijskim bolesnicama sa sindromom policističnih jajnika, popravljajući markere receptivnosti endometrijuma (debljinu i ultrazvučni izgled endometrijuma), kao i pokazatelje prokrvljenosti uterusu – protok krvi kroz arteriju uterinu, subendometrijski i endometrijski protok krvi, ali nisu nađene razlike između bolesnica sa povoljnim i nepovoljnim reproduktivnim ishodom tretiranog ciklusa⁵⁹. Sličan ovome je i izostanak dejstva metformina i

klomifen-citrata na intraovarijsku vaskularizaciju bolesnica sa policističnim jajnicima. Kod ostalih bolesnica klomifen-citrat bitno redukuje intraovarijsku vaskularizaciju, posebno perifolikularnu, pa bi i o tome trebalo voditi računa kada se indukuje ovulacija.

Uticaj nesteroidnih lekova na protok krvi kroz uterus ispitivan je kod primene tri grupe lekova: aspirin, azotmonoksid i vazodilatatori⁶⁰.

Niske doze aspirina (80 mg/dan) nisu popravile protok krvi kroz arteriju uterinu ili kroz jajnik i nisu poboljšale odgovor *poor respondera* u toku IVF ciklusa, mada ima i suprotnih izveštaja⁶¹⁻⁶⁴. Rezultati prospektivne duplo slepe, placebo kontrolisane studije ukazuju da niske doze aspirina popravljaju odgovor jajnika na kontrolisanu hiperstimulaciju, povećavaju brzinu protoka krvi kroz uterus i jajnik i povećavaju stopu trudnoća u IVF ciklusima⁶⁴. Aspirin dat u dozi od 100 mg/dan popravljajući perfuziju uterusu na dan LH pika i u sredini lutealne faze bolesnica sa neobjašnjenim infertilitetom⁶⁵. Upotreba aspirina u ove svrhe je i danas kontraverzna.

Donori azot-oksida (NO) redukuju PI arterije uterine kod preeklampsičnih bolesnica sa habitualnim pobačajima u anamnezi⁶⁶. U ove svrhe predložena je i upotreba gliceroltrinitrata⁶⁷. Protok krvi kroz uterus popravljajući i inhibitor razgradnje cGMPa, sildenafil citrat (Viagra). Vaginalno primenjen u ART ciklusima popravljajući razvoj endometrijuma, mada su objavljeni i potpuno suprotni rezultati⁶⁸⁻⁷⁰.

Takođe, predložena je i primena heparina i angiogenih faktora rasta za poboljšanje subendometrijske i endometrijske vaskularizacije i receptivnosti endometrijuma⁶⁷.

Studije su pokazale i negativan uticaj pušenja cigareta (nikotina) na protok krvi kroz endometrijum i subendometrijsko područje¹⁷.

Navedeni tretmani i korišćenje CD prikaza i merenja intrauterusne i intraovarijske vaskularizacije mogli bi u budućnosti da pomognu u podizanju prirodnog fertiliteta (u ciklusu bez stimulacije ovulacije), pod uslovom da se tačno identifikuje podgrupa bolesnica sa poremećajem perfuzije strome jajnika i endometrijuma kao uzrokom subfertiliteta. Za sada, nema preciznih dijagnostičkih kriterijuma i terapijskih smernica. Naša sopstvena ispitivanja su u toku.

Zaključak

Kolor dopler i CDE ultrazvučni prikaz i merenja protoka krvi kroz arteriole uterusu i strome jajnika na početnom ultrazvučnom pregledu (dan 2-4) kod spontanih ovulacijskih i neovulacijskih ciklusa, ukazuju na nižu rezistenciju protoku krvi u ovulacijskim ciklusima u odnosu na neovulacijske cikluse i mogli bi da budu od značaja u praktičnom kliničkom radu.

L I T E R A T U R A

1. *Hazzard TM, Stouffer RL.* Angiogenesis in ovarian follicular and luteal development. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14(6): 883-900.
2. *Markee JE.* Menstruation in intraocular endometrial transplants in the Rhesus monkey. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131(5): 558-9.

3. *Critchley HO, Kelly RW, Baird DT, Brenner RM.* Regulation of human endometrial function: mechanisms relevant to uterine bleeding. *Reprod Biol Endocrinol* 2006; 4 Suppl 1: S5.
4. *Zeleznik AJ, Schuler HM, Reichert LE Jr.* Gonadotropin-binding sites in the rhesus monkey ovary: role of the vasculature in the selective distribution of human chorionic gonadotropin to the preovulatory follicle. *Endocrinology* 1981; 109(2): 356–62.
5. *Lei ZM, Chegini N, Rao CV.* Quantitative cell composition of human and bovine corpora lutea from various reproductive states. *Biol Reprod* 1991; 44(6): 1148–56.
6. *Girsh E, Milvae RA, Wang W, Meidan R.* Effect of endothelin-1 on bovine luteal cell function: role in prostaglandin F₂α-induced antisteroidogenic action. *Endocrinology* 1996; 137(4): 1306–12.
7. *Girsh E, Wang W, Mamluk R, Arditi F, Friedman A, Milvae RA, et al.* Regulation of endothelin-1 expression in the bovine corpus luteum: elevation by prostaglandin F₂ α. *Endocrinology* 1996; 137(12): 5191–6.
8. *Ziegler WF, Bernstein I, Badger G, Leavitt T, Cerrero ML.* Regional hemodynamic adaptation during the menstrual cycle. *Obstet Gynecol* 1999; 94(5 Pt 1): 695–9.
9. *Santolaya-Forgas J.* Physiology of the menstrual cycle by ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1992; 11(4): 139–42.
10. *Scholtes MC, Wladimiroff JW, van Rijen HJ, Hop WC.* Uterine and ovarian flow velocity waveforms in the normal menstrual cycle: a transvaginal Doppler study. *Fertil Steril* 1989; 52(6): 981–5.
11. *Steer CV, Campbell S, Pampiglione JS, Kingsland CR, Mason BA, Collins WP.* Transvaginal colour flow imaging of the uterine arteries during the ovarian and menstrual cycles. *Hum Reprod* 1990; 5(4): 391–5.
12. *Schild RL, Holtbaus S, d'Alquen J, Fimmers R, Dorn C, van Der Ven H, et al.* Quantitative assessment of subendometrial blood flow by three-dimensional-ultrasound is an important predictive factor of implantation in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod* 2000; 15(1): 89–94.
13. *Kupesic S, Bekavac I, Bjelos D, Kurjak A.* Assessment of endometrial receptivity by transvaginal color Doppler and three-dimensional power Doppler ultrasonography in patients undergoing in vitro fertilization procedures. *J Ultrasound Med* 2001; 20(2): 125–34.
14. *Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC.* Endometrial and subendometrial blood flow measured during early luteal phase by three-dimensional power Doppler ultrasound in excessive ovarian responders. *Hum Reprod* 2004; 19(4): 924–31.
15. *Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC.* Endometrial and subendometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in patients with small intramural uterine fibroids during IVF treatment. *Hum Reprod* 2005; 20(2): 501–6.
16. *Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Kendall NR, Cleves JS, Johnson IR.* Endometrial and subendometrial perfusion are impaired in women with unexplained subfertility. *Hum Reprod* 2004; 19(11): 2605–14.
17. *Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Kendall NR, Cleves JS, Johnson IR.* Quantifying the changes in endometrial vascularity throughout the normal menstrual cycle with three-dimensional power Doppler angiography. *Hum Reprod* 2004; 19(2): 330–8.
18. *Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC.* Factors affecting endometrial and subendometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound during IVF treatment. *Hum Reprod* 2006; 21(4): 1062–9.
19. *Taylor KJ, Burns PN, Wells PN, Conway DI, Hull MG.* Ultrasound Doppler flow studies of the ovarian and uterine arteries. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92(3): 240–6.
20. *Nakagawa K, Ozawa N, Takamatsu K, Takahashi Y, Irahara M, Yoshimura Y, et al.* A reduction in intraovarian arterial blood flow resistance after ovulation is necessary to achieve pregnancy in natural cycle. *J Assist Reprod Genet* 2005; 22(1): 9–14.
21. *Engmann L, Sladkevicius P, Agrawal R, Bekir JS, Campbell S, Tan SL.* Value of ovarian stromal blood flow velocity measurement after pituitary suppression in the prediction of ovarian responsiveness and outcome of in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 1999; 71(1): 22–9.
22. *Wulff C, Wilson H, Wiegand SJ, Rudge JS, Fraser HM.* Prevention of thecal angiogenesis, antral follicular growth, and ovulation in the primate by treatment with vascular endothelial growth factor Trap R1R2. *Endocrinology* 2002; 143(7): 2797–807.
23. *Lee A, Christenson LK, Patton PE, Burry KA, Stouffer RL.* Vascular endothelial growth factor production by human luteinized granulosa cells in vitro. *Hum Reprod* 1997; 12(12): 2756–61.
24. *Ravindranath N, Little-Ibrig L, Phillips HS, Ferrara N, Zeleznik AJ.* Vascular endothelial growth factor messenger ribonucleic acid expression in the primate ovary. *Endocrinology* 1992; 131(1): 254–60.
25. *Suzuki T, Sasano H, Takaya R, Fukaya T, Yajima A, Nagura H.* Cyclic changes of vasculature and vascular phenotypes in normal human ovaries. *Hum Reprod* 1998; 13(4): 953–9.
26. *Itskovitz J, Sealey JE.* Ovarian prorenin-renin-angiotensin system. *Obstet Gynecol Surv* 1987; 42(9): 545–51.
27. *Ng EH, Chan CC, Yeung WS, Ho PC.* Comparison of ovarian stromal blood flow between fertile women with normal ovaries and infertile women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005; 20(7): 1881–6.
28. *Charnock-Jones DS, Macpherson AM, Archer DF, Leslie S, Makkeink WK, Sharkey AM, et al.* The effect of progestins on vascular endothelial growth factor, oestrogen receptor and progesterone receptor immunoreactivity and endothelial cell density in human endometrium. *Hum Reprod* 2000; 15 Suppl 3: 85–95.
29. *Engmann L, Sladkevicius P, Agrawal R, Bekir J, Campbell S, Tan SL.* The pattern of changes in ovarian stromal and uterine artery blood flow velocities during in vitro fertilization treatment and its relationship with outcome of the cycle. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13(1): 26–33.
30. *Burger HG, Dudley E, Mamers P, Groome N, Robertson DM.* Early follicular phase serum FSH as a function of age: the roles of inhibin B, inhibin A and estradiol. *Climacteric* 2000; 3(1): 17–24.
31. *Burger HG, Hale GE, Robertson DM, Dennerstein L.* A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. *Hum Reprod Update* 2007; 13(6): 559–65.
32. *Burger HG, Dudley EC, Robertson DM, Dennerstein L.* Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Prog Horm Res* 2002; 57: 257–75.
33. *Hale GE, Zhao X, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, Fraser IS.* Endocrine features of menstrual cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8): 3060–7.
34. *Ozturk O, Bhattacharya S, Saridogan E, Jauniaux E, Templeton A.* Role of utero-ovarian vascular impedance: predictor of ongoing pregnancy in an IVF-embryo transfer programme. *Reprod Biomed Online* 2004; 9(3): 299–305.
35. *Mercé LT, Barco MJ, Bau S, Troyano J.* Are endometrial parameters by three-dimensional ultrasound and power Doppler angiography related to in vitro fertilization/embryo transfer outcome? *Fertil Steril* 2008; 89(1): 111–7.
36. *Mercé LT, Bau S, Barco MJ, Troyano J, Gay R, Sotos F, et al.* Assessment of the ovarian volume, number and volume of follicles and ovarian vascularity by three-dimensional ultrasonography and power Doppler angiography on the HCG day to predict the outcome in IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod* 2006; 21(5): 1218–26.

37. Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. The role of endometrial and subendometrial blood flows measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in the prediction of pregnancy during IVF treatment. *Hum Reprod* 2006; 21(1): 164–70.
38. Ng EH, Tang OS, Chan CC, Ho PC. Ovarian stromal blood flow in the prediction of ovarian response during in vitro fertilization treatment. *Hum Reprod* 2005; 20(11): 3147–51.
39. Contart P, Baruffi RL, Coelbo J, Mauri AL, Petersen C, Franco Júnior JG. Power Doppler endometrial evaluation as a method for the prognosis of embryo implantation in an ICSI program. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17(6): 329–34.
40. Shrestha SM, Costello MF, Sjoblom P, McNally G, Bennett MJ, Steigrad SJ, et al. Longitudinal assessment of ovarian perifollicular and endometrial vascularity by power Doppler ultrasound in pregnant and non-pregnant cycles in the IVF setting. *J Assist Reprod Genet* 2004; 21(11): 387–95.
41. Du B, Takahashi K, Ishida GM, Nakabara K, Saito H, Kurachi H. Usefulness of intraovarian artery pulsatility and resistance indices measurement on the day of follicle aspiration for the assessment of oocyte quality. *Fertil Steril* 2006; 85(2): 366–70.
42. Ng EH, Chan CC, Yeung WS, Ho PC. Effect of age on ovarian stromal flow measured by three-dimensional ultrasound with power Doppler in Chinese women with proven fertility. *Hum Reprod* 2004; 19(9): 2132–7.
43. Kutlešić R, Ljubić A, Milosavljević M, Stefanović M, Vukomanović P. Color Doppler and color Doppler energy imaging and measurements of ovarian stromal blood flow in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Facta Universitatis Series: Medicine and Biology* 2006; 13(2): 104–8.
44. Karande VC. Managing and predicting low response to standard in vitro fertilization therapy: a review of the options. *Treat Endocrinol* 2003; 2(4): 257–72.
45. Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. The role of endometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in the prediction of pregnancy during in vitro fertilization treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 135(1): 8–16.
46. Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. Relationship between uterine blood flow and endometrial and subendometrial blood flows during stimulated and natural cycles. *Fertil Steril* 2006; 85(3): 721–7.
47. Baruffi RL, Contart P, Mauri AL, Petersen C, Felipe V, Garbellini E, et al. A uterine ultrasonographic scoring system as a method for the prognosis of embryo implantation. *J Assist Reprod Genet* 2002; 19(3): 99–102.
48. Pierson RA. Imaging the endometrium: are there predictors of uterine receptivity? *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25(5): 360–8.
49. Xavier P, Beires J, Barros H, Martinez-de-Oliveira J. Subendometrial and intraendometrial blood flow during the menstrual cycle in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 84(1): 52–9.
50. Pepper J, Dewart PJ, Oyesanya OA. Altered uterine artery blood flow impedance after danazol therapy: possible mode of action in dysfunctional uterine bleeding. *Fertil Steril* 1999; 72(1): 66–70.
51. Perrot-Applanat M, Groyer-Picard MT, Garcia E, Lorenzo F, Milgrom E. Immunocytochemical demonstration of estrogen and progesterone receptors in muscle cells of uterine arteries in rabbits and humans. *Endocrinology* 1988; 123(3): 1511–9.
52. de Ziegler D, Bessis R, Frydman R. Vascular resistance of uterine arteries: physiological effects of estradiol and progesterone. *Fertil Steril* 1991; 55(4): 775–9.
53. Hillard TC, Bourne TH, Whitehead MI, Crayford TB, Collins WP, Campbell S. Differential effects of transdermal estradiol and sequential progestogens on impedance to flow within the uterine arteries of postmenopausal women. *Fertil Steril* 1992; 58(5): 959–63.
54. Exacoustos C, Lello S, Caporale E, Minghetti MC, Angelozzi D, Arduini D, et al. Monitoring of hormone replacement therapy in postmenopausal women by transvaginal sonography and color flow doppler: study in different phases of sequential therapy. *Fertil Steril* 1999; 71(3): 536–43.
55. Fanchin R, Righini C, Schönauer LM, Olivennes F, Cunha Filho JS, Frydman R. Vaginal versus oral E(2) administration: effects on endometrial thickness, uterine perfusion, and contractility. *Fertil Steril* 2001; 76(5): 994–8.
56. Manonai J, Chittacharoen A, Theppisai U. Transvaginal color Doppler sonographic assessment of uterus and ovaries in postmenopausal women: the effect of local estrogen treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 127(2): 222–6.
57. Bernardini L, Araujo FE, Balmaceda JP. A case of permanent endometrial hypotrophy after long-term use of oral contraceptives. *Hum Reprod* 1993; 8(4): 543–6.
58. Deichert U, Albrand-Thielmann C, van de Sandt M. Doppler-sonographic pelvic blood flow measurements and their prognostic value in terms of luteal phase and implantation. *Hum Reprod* 1996; 11(8): 1591–3.
59. Palomba S, Russo T, Orio F Jr, Falbo A, Manguso F, Cascella T, et al. Uterine effects of metformin administration in anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006; 21(2): 457–65.
60. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, Russo T, Tolino A, Zullo F. Effects of metformin and clomiphene citrate on ovarian vascularity in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86(6): 1694–701.
61. Lok IH, Yip SK, Cheung LP, Yin Leung PH, Haines CJ. Adjuvant low-dose aspirin therapy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004; 81(3): 556–61.
62. Pääkkilä M, Räsänen J, Heinonen S, Tinkanen H, Tuomivaara L, Mäkelä K, et al. Low-dose aspirin does not improve ovarian responsiveness or pregnancy rate in IVF and ICSI patients: a randomized, placebo-controlled double-blind study. *Hum Reprod* 2005; 20(8): 2211–4.
63. Hurst BS, Bhojwani JT, Marshburn PB, Papadakis MA, Loeb TA, Matthews ML. Low-dose aspirin does not improve ovarian stimulation, endometrial response, or pregnancy rates for in vitro fertilization. *J Exp Clin Assist Reprod* 2005; 2: 8.
64. Rubinstein M, Marazzi A, Polak de Fried E. Low-dose aspirin treatment improves ovarian responsiveness, uterine and ovarian blood flow velocity, implantation, and pregnancy rates in patients undergoing in vitro fertilization: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled assay. *Fertil Steril* 1999; 71(5): 825–9.
65. Kuo HC, Hsu CC, Wang ST, Huang KE. Aspirin improves uterine blood flow in the peri-implantation period. *J Formos Med Assoc* 1997; 96(4): 253–7.
66. Nakatsuka M, Tada K, Kimura Y, Asagiri K, Kamada Y, Takata M, et al. Clinical experience of long-term transdermal treatment with nitric oxide donor for women with preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47(1): 13–9.
67. Azrin M. Angiogenesis, protein and gene delivery. *Br Med Bull* 2001; 59: 211–25.
68. Sher G, Fisch JD. Vaginal sildenafil (Viagra): a preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development in patients undergoing IVF. *Hum Reprod* 2000; 15(4): 806–9.
69. Sher G, Fisch JD. Effect of vaginal sildenafil on the outcome of in vitro fertilization (IVF) after multiple IVF failures attributed to poor endometrial development. *Fertil Steril* 2002; 78(5): 1073–6.
70. Check JH, Graziano V, Lee G, Nazari A, Choe JK, Dietterich C. Neither sildenafil nor vaginal estradiol improves endometrial thickness in women with thin endometria after taking oral estradiol in graduating dosages. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004; 31(2): 99–102.

Rad je primljen 8. IV 2008.



Nokturija i benigna hiperplazija prostate

Nocturia and benign prostatic hyperplasia

Darko Laketić*, Vesna Laketić†

Zdravstveni centar „Toplica“, *Urološko odeljenje, Prokuplje;
Dom zdravlja, †Opšta medicina, Prokuplje

Apstrakt

Uvod/Cilj. Kod obolelih od benigne hiperplazije prostate (BPH) nokturija je čest simptom. Cilj ovog rada bio je da se ispita učestalost nokturije kod obolelih od BPH pre i posle operacije i kod zdravih ispitanika slične starosti, kao i povezanost nokturije i drugih parametara, pre svega godina bolesnika i veličine prostate. **Metode.** Ispitivano je 40 bolesnika obolelih od BPH. Bolesnici su operisani metodom transuretralne resekcije prostate i transvezikalnom prostatektomijom. Bolesnici su popunjavali standardizovani upitnik – Internacionalni prostata simptom skor pre operacije i tri i šest meseci nakon operacije. Rezultati su upoređivani sa rezultatima kontrolne grupe. **Rezultati.** Nije postojala statistički značajna razlika u simptomu nokturije pre i posle operacije. Nađena je, međutim, statistički značajna razlika u nokturiji kod bolesnika nakon operacije u odnosu na kontrolnu grupu. Takođe, utvrđena je značajna korelacija između nokturije i godina obolelih od BPH šest meseci nakon operacije, kao i kod ispitanika iz kontrolne grupe, te između nokturije i veličine prostate kod obolelih od BPH, ali ne i kod kontrolne grupe. **Zaključak.** Nokturija je simptom koji pokazuje najmanju regresiju postoperativno. Kod određivanja indikacija za operativni tretman BPH kod bolesnika čiji je dominantni simptom nokturija treba biti veoma oprezan. Takođe, kod ispitivanja i lečenja nokturije trebalo bi imati na umu i godine ispitanika, jer je zapažena jaka povezanost između ova dva parametra, bez obzira da li BPH postoji.

Ključne reči:

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

Abstract

Background/Aim. Nocturia often occurs in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). The aim of the study was to investigate the frequency of nocturia in patients with BPH. Nocturia and other factors associated with it were also investigated. **Methods.** Forty patients with the confirmed diagnosis of BPH were studied. Transurethral and transvesical prostatectomy were performed in all the patients. Symptoms were evaluated with the International Prostate Symptom Score before, as well as three and six months after the surgery. All the results were compared with the control group. **Results.** There was no statistically significant difference between the patients before and after the surgery regarding nocturia. There was, however, a statistically significant difference between the operated patients and the control group regarding nocturia, as well as a statistically significant correlation between nocturia and the age of the patients in both the investigated and the control group. A correlation also existed between nocturia and the prostatic size. **Conclusion.** There was no statistically significant improvement in symptoms of nocturia after the surgery. It is necessary to be very careful in decision making in patients with nonabsolute indication for surgery and isolated bothersome symptom of nocturia. Age of a patient should also be considered in the evaluation of favourable result of the surgery because of a significant correlation between nocturia and the age of a patient.

Key words:

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

Uvod

Kod obolelih od benigne hiperplazije prostate (BPH) nokturija je čest simptom. Ona je najčešći uzrok prekidanja noćnog sna i povezana je sa značajnim tegobama bolesnika¹. Benigna hiperplazija prostate može uzrokovati opstrukciju toka urina i izazvati smanjenje funkcionalnog kapaciteta bešike i sekundarnu nesta-

bilnost detrusora koja rezultuje prisustvom simptoma eliminacije i deponovanja, uključujući i nokturiju. Samim tim urolozi vrlo često leče obolele od BPH čiji je najčešći simptom nokturija.

Međutim, nokturija se javlja i kod muškaraca iste starosti i bez simptoma BPH. Takođe, vrlo je značajno u kojoj meri simptom nokturije utiče na kvalitet sna i kvalitet života bolesnika i sa kojim parametrima je u vezi².

Cilj ovog rada bio je da se ispita učestalost nokturije kod obolelih od BPH pre i posle operacije i kod zdravih ispitanika slične starosti, kao i povezanost nokturije i drugih parametara, pre svega godina bolesnika i veličine prostate.

Metode

Ispitivana je učestalost nokturije kod 40 bolesnika obolelih od BPH (prosečne starosti 68 godina) lečenih i operisanih transuretralnom resekcijom prostate (TURP) i transvezikalnom prostatektomijom (TVP). Istraživanjem je obuhvaćen period njihove bolesti pre operacije i do šest meseci nakon operacije. Niko od njih nije nosio stalni urinarni kateter. Kod svih bolesnika postojala je sterilna urinokultura šest meseci nakon operacije.

Takođe, postojala je kontrolna grupa koju su činili zdravi muškarci, dobrovoljni davaoci krvi i redovno zdravstveno testirani, a koji su popunjavali standardizovan upitnik (Internacionalni prostata simptom skor – IPSS). Njihova prosečna starost bila je 64 godine. Rezultati kontrolne grupe upoređivani su sa rezultatima bolesnika pre i posle operacije.

Analiziran je odnos između nokturije i drugih simptoma eliminacije i deponovanja, kao i povezanost nokturije i drugih parametara kao što su starost bolesnika i veličina prostate.

Za statističku procenu rezultata istraživanja korišćeni su Willcoxonov test, Studentov *t* test i Paersonov koeficijent korelacije uz nivo značajnosti $p < 0,05$ i $p < 0,001$.

Bolesnici su obrađivani putem anamneze, objektivnog pregleda, rektalnog pregleda prostate, osnovnih biohemijskih ispitivanja (kreatinin, urea), urinokulture, ultrazvuka prostate sa merenjem veličine prostate, merenjem vrednosti prostata specifičnog antigena (PSA), analize podataka dobijenih testiranjem bolesnika primenom standardnog upitnika IPSS.

Skor od dva i više poena na pitanja vezana za nokturiju je bio signifikantan.

Testiranja su se obavljala pre transuretralne ili transvezikalne prostatektomije i tri i šest meseci nakon nje.

Rezultati

U tabeli 1 prikazan je IPSS preoperativno, tri i šest meseci nakon TURP i TVP. U tabeli se vidi regresija simptoma u dužem vremenskom intervalu. Dominantan simptom deponovanja urina pre operacije bio je mokrenje u toku noći. Postoperativno bolesnici su takođe, imali najviši skor na ovo pitanje.

Primenom Willcoxonovog testa utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u simptomima eliminacije i deponovanja, preoperativno i šest meseci posle operacije (za prag značajnosti $p < 0,001$).

Na osnovu istog testa utvrđeno je i da razlika u simptomima eliminacije i deponovanja bolesnika, šest meseci posle operacije u odnosu na kontrolnu grupu, nije statistički značajna (za prag značajnosti $p = 0,2$).

U tabeli 1 prikazana je statistička analiza pomoću Studentovog *t* testa, gde se vidi da dolazi do značajnog smanjenja preoperativnog skora za simptome eliminacije i deponovanja (osim mokrenja u toku noći) i šest meseci posle TURP i TVP (za prag značajnosti $p < 0,001$).

Primenom ovog testa dobija se i podatak da ne dolazi do značajnog smanjenja simptoma mokrenja u toku noći, preoperativno i šest meseci posle TURP i TVP (za prag značajnosti $p = 0,153$).

U tabeli 2 vidi se da su bolesnici nakon operacije imali bolji slobodan protok i niži pritisak detrusora, uz maksimalni protok (*detrusor pressure at maximum flow* – Pdet. max. flow). Vrednosti rezidualnog urina bile su značajno manje kod bolesnika koji su operisani. Maksimalni cistometrijski kapacitet bio je takođe, niži. Ali, trebalo bi naglasiti da, među bolesnicima sa jednakim postoperativnim simptomima postoji ogromna urodinamska razlika.

Tabela 1

Srednje vrednosti ($\bar{x} \pm SD$) pojedinačnih simptoma prema pitanjima iz standardizovanog upitnika – Internacionalnog prostata sistema skora (IPSS) pre i posle transvezikalne i transuretralne prostatektomije

Pitanje iz IPSS	Preoperativno	Postoperativno (3. mesec)	Postoperativno (6. mesec)	Kontrolna grupa	<i>p</i> (pre : postop. 6. mesec)
1–6.	2,83 ± 1,43	1,15 ± 1,11	1,01 ± 0,85	1,01 ± 0,71	< 0,001
7.	3,5 ± 1,0	3,2 ± 0,8	3,0 ± 0,8	1,9 ± 1,0	0,153 (NS)

NS – nije statistički značajno

1. pitanje-nepotpuno pražnjenje bešike
2. pitanje-mokrenje u intervalu manjem od 2 h
3. pitanje-prekid mlaza mokraće
4. pitanje-neodoljivo mokrenje
5. pitanje-slab mlaz mokraće
6. pitanje-napinjanje pri mokrenju
7. pitanje-mokrenje u toku noći

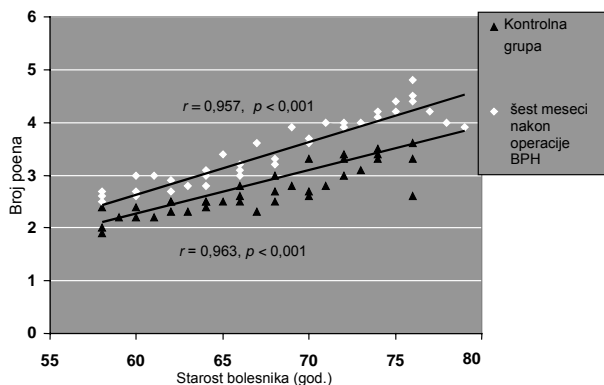
Tabela 2

Vrednosti ($\bar{x} \pm SD$) urodinamskih parametara pre i šest meseci posle operacije

Urodinamski parametri	Pre operacije	Posle operacije	<i>p</i>
Qmax-(ml/s)	8,75 ± 3,44	14,12 ± 5,44	0,002
Pdet. max. flow (cmH ₂ O)	84,44 ± 23,36	36,44 ± 12,36	0,000
Rezidualni urin (ml)	162 ± 44	45,4 ± 25,2*	0,000
Maksimalni cistometrijski kapacitet (ml)	372,5 ± 108	295 ± 105	0,006

*Nakon operativnog zahvata značajnog rezidualnog urina nije bilo

Na slici 1 prikazana je povezanost nokturije i godine starosti bolesnika (šest meseci nakon operacije) i kontrolne grupe.



Sl. 1 – Korelacija intenziteta nokturije i starosti bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate (BPH) u poređenju sa kontrolnom grupom

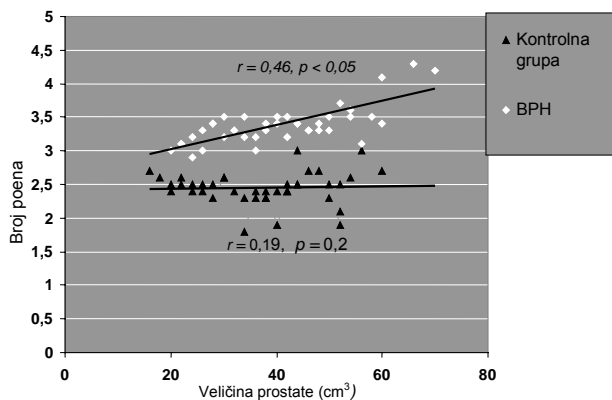
Primenom Pearsonovog koeficijenta korelacije nađena je pozitivna korelacija između postojanja simptoma nokturije i godina starosti bolesnika obolelih od BPH ($r = 0,957$; $p < 0,001$).

Takođe, primenom Studentovog t testa utvrđeno je da postoji značajna razlika u skorima simptoma nokturije šest meseci nakon operacije u odnosu na odgovarajući skor kontrolne grupe ($p < 0,001$).

Primenom Pearsonovog koeficijenta korelacije nađena je i pozitivna korelacija između postojanja simptoma nokturije i godina starosti bolesnika kontrolne grupe ($r = 0,963$; $p < 0,001$).

Zapaženo je i da postoji značajna povezanost između starosti bolesnika i intenziteta nokturije kod operisanih od BPH (šest meseci nakon operacije) i kod onih iz kontrolne grupe.

Na slici 2 prikazana je povezanost nokturije sa veličinom prostate kod bolesnika i ispitanika kontrolne grupe.



Sl. 2 – Korelacija intenziteta nokturije i veličine prostate kod bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate (BPH) i ispitanika kontrolne grupe

Primenom Pearsonovog koeficijenta korelacije ustanovljena je pozitivna korelacija između postojanja simptoma nokturije i veličine prostate kod obolelih od BPH ($r = 0,46$; $p < 0,05$), ali ne i kod ispitanika kontrolne grupe ($r = 0,19$; $p = 0,2$).

Diskusija

Benigna hiperplazija prostate igra važnu ulogu u etiologiji nokturije, a sami bolesnici doživljavaju nokturiju, kao jedan od najneprijatnijih simptoma LUTS.

Nokturija se, kod bolesnika sa LUTS, može predvideti praćenjem dnevne učestalosti mokrenja. Nekoliko studija govori u prilog tome da postoji povezanost između dnevne i noćne učestalosti mokrenja³.

Takođe, postoje čvrsti dokazi da je dnevno mokrenje u dobru korelaciji sa BPH koja je faktor rizika za pojavu nokturije⁴.

Naši rezultati pokazuju da je nokturija simptom sa najvišim skorom i pre i posle operacije. Čak 71% obolelih od BPH preoperativno je odgovorilo da najmanje dva puta mokri tokom noći. Kod kontrolne grupe taj procenat bio je 38%.

Što se tiče simptoma nokturije, nakon operacije, registrovano je vrlo malo popravljane skora. To se može tumačiti time da i šest meseci nakon operacije postoje simptomi nokturije, verovatno kao posledica hroničnih promena u zidu bešike⁵.

Takođe, trebalo bi imati u vidu da postoji i prirodna varijabilnost rezultata. Prirodna varijabilnost rezultata dobijenih primenom IPSS na uzorku američke populacije bila je $\pm 1,44$. Na taj način postojanje razlike u rezultatima IPSS u ovom opsegu ne znači pogoršanje ili poboljšanje simptoma već samo jednu prirodnu varijaciju odgovora na ovaj upitnik⁶. Povećanje ili smanjenje vrednosti IPSS u većem opsegu vrednosti od pomenutog ukazuje na realne promene u njemu.

Razlika u pragu značajnosti između nokturije ($p = 0,153$) i ostalih simptoma IPSS ($p < 0,001$) nastaje zbog toga što noćno mokrenje, kao simptom, perzistira i šest meseci nakon operacije i pokazuje najsporiju regresiju od svih simptoma deponovanja i eliminacije.

Jedan od uzroka, uopšte, učestalog mokrenja i nokturije, može biti postojanje lože enukleisane BPH koja i nakon šest meseci postoperativno, nije u potpunosti epitelizovala⁷.

Nestabilnost detrusora kod BPH nastaje i zbog postojanja ultrastrukturnih promena na samom detrusoru. Smatra se da su te promene direktna posledica opstrukcije donjeg urotrakta⁸. Takođe, postoji jaka korelacija između nokturije i godina starosti bolesnika obolelih od BPH i ispitanika kontrolne grupe, što ukazuje da nešto intenzivniji simptomi donjeg urinarnog trakta (*Lower urinary tract symptoms* – LUTS) koji postoje kod operisanih od BPH nisu jedini faktor rizika za pojavu nokturije⁹. Verovatni uzrok takvom nalazu je taj što su na nastanak nokturije kod obe grupe uticale ultrastrukturne promene detrusora koje se javljaju u staračkoj bešici nezavisno od postojanja BPH, zatim volumen urina u toku noći i kapacitet bešike¹⁰.

Neki autori navode da kod bolesnika obolelih od BPH dolazi do relativnog oštećenja koncentracione sposobnosti bubrega sa noćnom poliurijom što se ni operacijom ne popravlja, a to mogu biti značajni razlozi nokturije^{11,12}.

Takođe, mnoge studije dokazuju da kod muškaraca u tim godinama nokturija postoji u visokom procentu i bez postojanja opstrukcije.

Naime, zapaženo je, da nokturija predstavlja zajednički simptom kod starije populacije koji je u korelaciji sa starosnim dobom nevezano da li je reč o obolelom od BPH ili o zdravoj osobi sličnih godina¹³.

Dokazano je da je nokturija osnovni razlog remećenja sna kod muškaraca preko 50 godina starosti. Kod ovih bolesnika kao posledica nokturije, javlja se: poremećaj pamćenja, smanjenje koncentracije, koordinacije, kreativnosti, poslovne sposobnosti, sposobnosti rešavanja problema, depresija, imunosupresija, svakodnevna pospanost, nizak nivo kvaliteta života, zamor i sveukupni poremećaj socijalnog funkcionisanja. Naročito, buđenje u prvim časovima sna ima nepovoljan efekat na kvalitet sna jer je najokrepljujući deo sna u prvoj polovini noći¹⁴.

Zapaženo je da postoji značajna povezanost između veličine prostate i intenziteta nokturije kod obolelih od BPH. Ovakav nalaz još uvek je kontroverzan. Neki autori smatraju da veličina prostate ne utiče na postojanje simptoma LUTS i samim tim na nokturiju¹⁵, dok su drugi dokazali vezu između volumena prostate i nokturije¹⁶.

U prilog drugom rezultatu ide činjenica da su oboleli od BPH imali prosečno veći volumen prostate u odnosu na kontrolnu grupu i da se sa povećanjem volumena prostate i skor na pitanje vezano za nokturiju povećavao. Razlog verovatno leži u tome što velika BPH, svojom veličinom remeti normalnu anatomiju tog regiona, izazivajući, pored opstrukcije, i simptome deponovanja, naročito nokturiju. Pored toga, kod obolelih od BPH često postoje hronične promene na detrusoru (smanjenje kapaciteta bešike, noćna poliurija itd.) koje su uticale na skor simptoma nokturije.

Razlog više, u prilog ove tvrdnje je i nalaz kod kontrolne grupe koji ukazuje da prostata, ma koje veličine bila, a koja ne izaziva opstrukciju urotrakta i komplikacije na detrusoru, nema uticaja na intenzitet nokturije.

Vrlo je značajno i to što mnoge studije govore u prilog tome da je nastanak naprasne smrti dva puta češći kod ljudi koji imaju dva ili više noćna mokrenja u odnosu na one koji ih nemaju^{13,17}. Sve ovo govori u prilog tome, da bi nokturiju kao simptom, trebalo ozbiljno shvatiti i samim tim adekvatno lečiti.

Zaključak

Visoka zastupljenost nokturije kod obolelih od BPH ukazuje na moguću vezu BPH i nokturije. Međutim, zato što simptom noćnog mokrenja pokazuje najslabiju regresiju postoperativno od svih simptoma deponovanja, indikacije za operativni tretman BPH kod bolesnika čiji je dominantni simptom nokturija trebalo bi pažljivo razmotriti.

Pošto je etiologija nokturije multifaktorska i pošto je učestalost nokturije izuzetno visoka, neophodno je pažljivo ispitivanje bolesnika zbog identifikacije potencijalnih, drugih uzroka nokturije, kao što su noćna poliurija, upotreba pojedinih lekova ili rizično ponašanje (upotreba kafe, alkohola ili veći unos tečnosti pre spavanja). Takođe, kod ispitivanja nokturije trebalo bi imati na umu i godine ispitanika, jer je zapažena jaka povezanost između ova dva parametra, bez obzira da li postoje BPH i LUTS.

L I T E R A T U R A

1. Weiss JP, Blalivas JG. Nocturia. *Curr Urol Rep* 2003; 4(5): 362–6.
2. Hunskaar S. Epidemiology of nocturia. *BJU Int* 2005; 96 Suppl 1: 4–7.
3. Ku JH, Lim DJ, Byun SS, Paick JS, Oh SJ. Nocturia in patients with lower urinary tract symptoms: association with diurnal voiding patterns. *BJU Int* 2004; 93(7): 1005–8.
4. Jackson S. Lower urinary tract symptoms and nocturia in men and women: prevalence, aetiology and diagnosis. *BJU Int* 1999; 84 Suppl 1: 5–8.
5. Schatzl G, Madersbacher S, Djavan B, Lang T, Marberger M. Two-year results of transurethral resection of the prostate versus four 'less invasive' treatment options. *Eur Urol* 2000; 37(6): 695–701.
6. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgreve HL, Mebust WK, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 1992; 148(5): 1549–57.
7. Ulleryd P, Zackrisson B, Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Sandberg T. Selective urological evaluation in men with febrile urinary tract infection. *BJU Int* 2001; 88(1): 15–20.
8. Holm NR, Horn T, Smedts F, Nordling J, de la Rosette J. The detrusor muscle cell in bladder outlet obstruction – ultrastructural and morphometric findings. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37(4): 309–15.
9. Blalivas JH, Bohnen AM, Groeneveld FP, Bernsen RM, Prins A, Raaijmakers JL. Normal voiding patterns and determinants of increased diurnal and nocturnal voiding frequency in elderly men. *J Urol* 2000; 164(4): 1201–5.
10. Brierly RD, Hindley RG, McLarty E, Harding DM, Thomas PJ. A prospective evaluation of detrusor ultrastructural changes in bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2003; 91(4): 360–4.
11. Matthiesen TB, Rittig S, Mortensen JT, Djurhuus JC. Nocturia and polyuria in men referred with lower urinary tract symptoms, assessed using a 7-day frequency-volume chart. *BJU Int* 1999; 83(9): 1017–22.
12. Matthiesen TB, Rittig S, Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Nocturnal polyuria and natriuresis in male patients with nocturia and lower urinary tract symptoms. *J Urol* 1996; 156(4): 1292–9.
13. Schulman C, Asplund R, Desgrandchamps F, Jonas U. The Impact of Nocturia on Health Status and Quality of Life in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia (LUTS/BPH). *Eur Urol* 2005; 4(2): 1–8.
14. Chapple CH, Batista JE, Berges R, Chartier-Kastler E, Tubaro A, Van Kerrebroeck PH, et al. The Impact of Nocturia in Patients with LUTS/BPH: Need for New Recommendations. *Eur Urol* 2006; 5(1): 12–8.
15. Cockett AT, Barry MJ, Holtgreve HL, Sibelnick S, Williams R, McConnell J. Indications for treatment of benign prostatic hyperplasia. The American Urological Association Study. *Cancer* 1992; 70(1 Suppl): 280–3.
16. Witjes WP, Aarnink RG, Ezzamel-Din K, Wijkstra H, Debruyne EM, de la Rosette JJ. The correlation between prostate volume, transition zone volume, transition zone index and clinical and urodynamic investigations in patients with lower urinary tract symptoms. *Br J Urol* 1997; 80(1): 84–90.
17. Asplund R. Mortality in the elderly in relation to nocturnal micturition. *BJU Int* 1999; 84(3): 297–301.

Rad je primljen 29. IV 2008.



Efikasnost lasera male snage u terapiji hroničnog gingivitisa kod dece

Low-level laser efficiency in the therapy of chronic gingivitis in children

Marija Igić, Ljiljana Kesić, Mirjana Apostolović, Ljiljana Kostadinović

Medicinski fakultet, Klinika za stomatologiju, Niš

Apstrakt

Uvod/Cilj. Gingivitis je česta pojava kod dece i može se smatrati faktorom rizika od nastanka i progresije oboljenja periodontnog tkiva. Zbog toga, potrebno je ne samo identifikovati inflamaciju, već i reagovati blagovremeno i adekvatno, kako ne bi došlo do produbljivanja bolesti i nastanka parodontopatije. Cilj rada bio je da se utvrdi efikasnost primene lasera male snage u terapiji hroničnih gingivitisa kod dece. **Metode.** Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 100 dece sa stalnom denticijom, kod kojih je bio prisutan hronični gingivitis. Svi ispitanici bili su podeljeni u dve grupe: grupa I – 50 ispitanika sa hroničnim gingivitisom, kod kojih je primenjena bazična terapija i grupa II – 50 ispitanika sa hroničnim gingivitisom kod kojih je uz bazičnu terapiju primenjena i terapija laserom male snage. Procena stanja oralne higijene, kao i stanja zdravlja gingive i periodoncijuma, vršena je uz pomoć odgovarajućih indeksa pre i posle terapije. **Rezultati.** Za plak indeks (IP) pre terapije dobijene su sledeće vrednosti: u grupi I IP = 1,94, a u grupi II IP = 1,82, a nakon terapije u obe grupe IP = 0. Indeks krvarenja (IKR) u grupi I pre terapije bio je 2,02, a posle terapije 0,32 i u II grupi IKR pre terapije bio je 1,90, a posle terapije 0,08. U grupi I pre terapije *Community Periodontal Index of Treatment Needs* (CPITN) bio je 1,66, a posle terapije 0,32. U grupi II pre terapije CPITN indeks bio je 1,60, a posle terapije 0,08. **Zaključak.** Uobičajenim lečenjem može se uspešno sanirati hronični gingivitis kod dece. Primena lasera male snage može bitno da poboljša ovaj efekat.

Ključne reči:

gingivitis; deca; denticija, stalna; laseri.

Abstract

Background/Aim. Gingivitis is a frequent phenomenon in children considered to be a risk factor for the occurrence and progression of parodontal tissue disease. So, it is necessary not only to identify inflammation, but also to react in due time and adequately in order to avoid further disease spread and the beginning of periodontitis. The aim of this study was to determine the efficiency of a low-level laser application in the therapy of chronic gingivitis in children. **Methods.** The study included hundred of children with permanent dentition suffering from chronic gingivitis. All the examinees were divided into two groups: group I – 50 examinees with chronic gingivitis, who underwent the basic therapy; group II – 50 examinees with chronic gingivitis, who underwent the basic therapy and also a therapy with a low-level laser. Evaluation of the condition of oral hygiene, the health of gingiva and periodontium were done using appropriate index before and after the therapy. **Results.** For the plaque index (PI) following results were obtained: in the group I PI = 1.94, and in the group II PI = 1.82. After the therapy in both groups PI was 0. In the group I sulcus plaque index (SPI) was 2.02 before the therapy and 0.32 after the therapy. In the group II SPI was 1.90 before the therapy, and 0.08 after the therapy. In the group I *Community Periodontal Index of Treatment Needs* (CPITN) was 1.66 before the therapy, and 0.32 after the therapy, and in the group II CPITN was 1.60 before the therapy, and 0.08 after the therapy. **Conclusion.** Chronic gingivitis in children can be successfully cured by the basic treatment. The use of a low-level laser can significantly improve this effect.

Key words:

gingivitis; child; dentition, permanent; lasers.

Uvod

Gingivitis nastaje kao posledica reakcije gingivnog tkiva na oštećenja i nadražaje izazvane lokalnim agensima. Nadražaje i oštećenja najčešće prouzrokuju živi agensi, a to su mikroorganizmi i njihovi produkti, poreklom iz oralnog biofilma, ali uzročnici mogu biti i drugi činioci, mehaničke, hemijske i slične prirode.

Terapija gingivitisa obuhvata pre svega uklanjanje kaulnih agenasa, kao i motivaciju i obučavanje dece u održavanju adekvatne oralne higijene. Eliminacija patogenih bakterija iz subgingivne regije neophodna je za uspešno lečenje gingivitisa. Kliničko poboljšanje direktno je povezano sa redukcijom ili uklanjanjem subgingivnog oralnog biofilma^{1,2}. Profesionalno uklanjanje oralnog biofilma u kombinaciji sa pravilnim održavanjem oralne higijene u većini slučajeva dovodi do sanacije gingivitisa.

Laserska tehnologija poslednjih dvadesetak godina znatno je napredovala i laseri se danas primenjuju u skoro svim oblastima stomatologije^{3,4}. Naročito je od značaja činjenica da je primena lasera male snage potpuno bezbolna, neinvazivna i bez štetnih efekata. Danas se zna da laserski zraci mogu imati: primarne (fotohemijski, fotoelektrični i fotoenergetski) i sekundarne efekte (stimulacija ćelijskog metabolizma i mikrocirkulacije). Iz njih proizlaze terapijski efekti lasera: analgetički, biostimulativni, antiinflamatorni, antiedematozni⁵.

Cilj rada bio je da se utvrdi efikasnost primene lasera male snage u terapiji hroničnog gingivitisa kod dece.

Metode

Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 100 dece sa stalnom denticijom, podjednake polne zastupljenosti. Kod svih ispitanika registrovani su simptomi gingivitisa koji se manifestovao hiperemijom i edemom interdentalnih papila i slobodne gingive. Ispitanici su bili podeljeni u dve grupe: prvu grupu činili su bolesnici sa hroničnim gingivitisom (50 ispitanika), kod kojih je primenjena samo bazična terapija, koja se sastojala u uklanjanju mekih naslaga pomoću paste i rotirajućih četkica. Čvrste naslage (zubni kamenac) uklanjane su srpastim instrumentom; drugu grupu činili su bolesnici sa hroničnim gingivitisom (50 ispitanika), kod kojih je uz bazičnu terapiju primenjena i terapija laserom male snage pomoću aparata Scorpion-dental-Optima u 5 seansi – svakodnevno sa talasnom dužinom 635 nm, polaznom snagom od 25 mV i ekspanzijom od 120 s.

Procena stanja oralne higijene, kao i stanja zdravlja gingive i periodoncijuma, vršena je uz pomoć odgovarajućih indeksa. Svim bolesnicima urađeni su pre i posle terapije sledeći indeksi: indeks plaka (IP) po Greene-Vermillionu, Muhlemannov indeks krvarenja (IKR) i *Community Periodontal Index of Treatment Needs* (CPITN).

Statistička analiza rezultata vršena je primenom Studentovog *t* testa zavisnih uzoraka.

Rezultati

Korišćeni indeksi oralne higijene i zdravlja gingive i periodoncijuma ukazali su na znatno poboljšanje stanja gingive i bitno smanjenje procesa inflamacije u obe grupe ispitanika (tabela 1), što ukazuje na blagotvoran efekat prime-

njene bazične terapije. Laserska terapija bitno je doprinela uspehu lečenja kada su u pitanju indeksi IKR i CPITN (tabela 1).

Diskusija

Zapaljenje gingive često je kod dece i adolescenata. Njegova učestalost i ozbiljnost raste od detinjstva do adolescentnog perioda i dostiže vrhunac rasprostranjenosti od 80% u periodu od 11. do 13. godine⁶. U ruralnim sredinama Indije gingivitis je prisutan kod 84,37% školske dece⁷. Blagovremena dijagnoza i terapija hroničnog gingivitisa dece i adolescenata veoma je važna, jer se gingivitis vremenom razvija u periodontno oboljenje, sa ireverzibilnim promenama.

U ovom istraživanju vršena je procena stanja oralne higijene, stanje zdravlja gingive i periodoncijuma na osnovu indeksa plaka, indeksa krvarenja i indeksa CPITN. Pre terapije vrednosti indeksa plaka bile su visoke kod svih ispitanika (tabela 1). Evidentno je da je nakon terapije (uklanjanje biofilma) došlo do značajnog poboljšanja stanja gingive. I istraživanja drugih autora potvrđuju da je sanacija gingivitisa u direktnoj vezi sa redukcijom oralnog biofilma¹.

Gingivitis je, dakle, izlečiv, a njegova terapija mora biti usmerena ka smanjenju etioloških faktora (bakterije, meke i čvrste naslage), kako bi se smanjila ili eliminisala upala i tako omogućilo gingivnom tkivu da zaraste^{8,9}. Ovo tim pre jer su brojna istraživanja dokazala povezanost gingivitisa i oralne higijene^{6,10-12}.

Istraživanja koja su obuhvatala učenike uzrasta 14–18 godina pokazuju da je za poboljšanje periodontnog zdravlja pored profesionalnog uklanjanja naslaga, veoma važna i motivacija i remotivacija za pravilno održavanje oralne higijene¹³. Prema tome, da bi se poboljšalo periodontno zdravlje i promovisala dugoročna inhibicija gingivitisa, potrebna je veza između samostalne kontrole plaka i povremene profesionalne pomoći.

Kod druge grupe ispitanika, u terapiji gingivitisa, pored bazične terapije, primenjena je i terapija laserom male snage sa odgovarajućim parametrima laserskog zračenja. Dobijene vrednosti za indeks plaka, indeks krvarenja i CPITN nakon terapije, pokazuju da laser male snage zahvaljujući svom antiinflamatornom, antiedematoznom i biostimulativnom efektu pomaže u sanaciji hroničnog gingivita kod dece.

Primena lasera u terapiji inflamacije gingive bila je predmet brojnih istraživanja¹⁴⁻¹⁶. Rezultati nekih istraživanja

Tabela 1
Srednje vrednosti indeksa plaka (PI), indeksa krvarenja (IKR) i *Community Periodontal Index of Treatment Needs* (CPITN) ispitanika pre i posle terapije

Indeksi	I grupa (uklanjanje biofilma)		II grupa (uklanjanje biofilma + laser)	
	pre terapije (x ± SD)	posle terapije (x ± SD)	pre terapije (x ± SD)	posle terapije (x ± SD)
PI	1,94 ± 0,62	0,00*	1,82 ± 0,39	0,00*
IKR	2,02 ± 0,68	0,32 ± 0,47*	1,90 ± 0,61	0,08 ± 0,27*, [†]
CPITN	1,66 ± 0,56	0,32 ± 0,47*	1,60 ± 0,49	0,08 ± 0,27*, [‡]

**p* < 0,001 u odnosu na vrednosti pre terapije; [†]*p* < 0,001 u odnosu na vrednosti u grupi I;

[‡]*p* < 0,05 u odnosu na vrednosti u grupi I

pokazuju da laser ima samo analgetsko dejstvo¹⁷. Međutim, poslednjih decenija laseru se pripisuje značajno antiinflamatorno dejstvo¹⁸. Laserski zraci male snage smanjuju zapaljenje i na taj način dovode do kliničkog antiinflamatornog i antiedematoznog efekta^{18,19}. Laserska svetlost provocira povećanje regeneracije tkiva²⁰.

Delovanje lasera male snage smanjuje propustljivost krvnih sudova i suprimira eksudativne procese, što se manifestuje smanjenjem edema. Osim toga dolazi do normalizacije permeabilnosti krvnih sudova²¹. Svojim biostimulativnim efektom laseri male snage dovode do bržeg rasta i proli-

feracije ćelija, promene limfocirkulacije koja dovodi do bolje prokrvljenosti tkiva i olakšane drenaže²².

Inflamatorni odgovor može se normalizovati ili smanjiti fotohemijskim efektima laserskog zračenja²³. Rezultati ove kliničke studije potvrđuju ovakva istraživanja.

Zaključak

Uobičajenim lečenjem može se uspešno sanirati hronični gingivitis kod dece. Primena lasera male snage može bitno da poboljša ovaj efekat.

L I T E R A T U R A

1. *Feres M, Hajfajee AD, Allard K, Som S, Socransky SS.* Change in subgingival microbial profiles in adult periodontitis subjects receiving either systemically-administered amoxicillin or metronidazole. *J Clin Periodontol* 2001; 28(7): 597–609.
2. *Rams TE, Listgarten MA, Slots J.* Utility of 5 major putative periodontal pathogens and selected clinical parameters to predict periodontal breakdown in patients on maintenance care. *J Clin Periodontol* 1996; 23(4): 346–54.
3. *Cobb CM.* Lasers in periodontics: a review of the literature. *J Periodontol* 2006; 77(4): 545–64.
4. *Dederich DN, Bushick RD;* ADA Council on Scientific Affairs and Division of Science; Journal of the American Dental Association. Lasers in dentistry: separating science from hype. *J Am Dent Assoc* 2004; 135(2): 204–12.
5. *Moritz A,* editor. Oral laser application. 1st ed. Berlin: Quintessence Publishing; 2006.
6. *Dibart S.* Children, adolescents and periodontal diseases. *J Dent* 1997; 25(2): 79–89.
7. *Dhar V, Jain A, Van Dyke TE, Kobl A.* Prevalence of gingival diseases, malocclusion and fluorosis in school-going children of rural areas in Udaipur district. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2007; 25(2): 103–5.
8. *Modéer T, Wondimu B.* Periodontal diseases in children and adolescents. *Dent Clin North Am* 2000; 44(3): 633–58.
9. *Oh TJ, Eber R, Wang HL.* Periodontal diseases in the child and adolescent. *J Clin Periodontol* 2002; 29(5): 400–10.
10. *Addy M, Hunter ML, Kingdon A, Dummer PM, Shaw WC.* An 8-year study of changes in oral hygiene and periodontal health during adolescence. *Int J Paediatr Dent* 1994; 4(2): 75–80.
11. *Kallio P, Nordblad A, Croucher R, Ainamo J.* Self-reported gingivitis and bleeding gums among adolescents in Helsinki. *Community Dent Oral Epidemiol* 1994; 22(5 Pt 1): 277–82.
12. *Van der Weijden GA, Timmerman MF, Danser MM, Nijboer A, Saxton CA, Van der Velden U.* Effect of pre-experimental maintenance care duration on the development of gingivitis in a partial mouth experimental gingivitis model. *J Periodontol Res* 1994; 29(3): 168–73.
13. *Lembariti BS, van der Weijden GA, van Palenstein Helderman WH.* The effect of a single scaling with or without oral hygiene instruction on gingival bleeding and calculus formation. *J Clin Periodontol* 1998; 25(1): 30–3.
14. *Kuo T, Speyer MT, Ries WR, Reinisch L.* Collagen thermal damage and collagen synthesis after cutaneous laser resurfacing. *Lasers Surg Med* 1998; 23(2): 66–71.
15. *Pinheiro AL, Cavalcanti ET, Pinheiro TI, Alves MJ, Manzi CT.* Low-level laser therapy in the management of disorders of the maxillofacial region. *J Clin Laser Med Surg* 1997; 15(4): 181–3.
16. *Reddy GK, Stebno-Büttel L, Enwemeka CS.* Laser photostimulation of collagen production in healing rabbit Achilles tendons. *Lasers Surg Med* 1998; 22(5): 281–7.
17. *Gam AN, Thorsen H, Lønnberg F.* The effect of low-level laser therapy on musculoskeletal pain: a meta-analysis. *Pain* 1993; 52(1): 63–6.
18. *Basford JR.* Low intensity laser therapy: still not an established clinical tool. *Lasers Surg Med* 1995; 16(4): 331–42.
19. *Honmura A, Yanase M, Obata J, Haruki E.* Therapeutic effect of Ga-Al-As diode laser irradiation on experimentally induced inflammation in rats. *Lasers Surg Med* 1992; 12(4): 441–9.
20. *Jovanović G, Krumić N.* Clinical significance of laser therapy for extraction sockets in the preparation of patients for prosthetic restoration. *Acta Stom Naissi* 1998; 29-30: 31–4.
21. *Lažović M.* Laser therapy. Beograd: ECPD; 1997.
22. *Živković B.* Determination of effects of laser therapy interaction with biosystems [dissertation]. Niš: Medicinski fakultet 1994.
23. *Albertini R, Aimbire FS, Correa FI, Ribeiro W, Cogo JC, Antunes E,* et al. Effects of different protocol doses of low power gallium-aluminum-arsenate (Ga-Al-As) laser radiation (650 nm) on carrageenan induced rat paw oedema. *J Photochem Photobiol B* 2004; 74(2–3): 101–7.

Rad je primljen 26. V 2008.



Terapijski efekat vodene tkivne regeneracije i endotransplantata vezivnog tkiva sa periostom u zbrinjavanju recesija gingive

Therapeutic efficacy of guided tissue regeneration and connective tissue autotransplants with periosteum in the management of gingival recession

Bojan Jovičić*, Zoran Lazić†, Milica Nedić‡

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za stomatologiju, Odeljenje za bolesti zuba endodonciju i parodontologiju, †Klinika za maksilofacijalnu i oralnu hirurgiju i implanatologiju, Beograd; ‡Stomatološki fakultet, Pančevo

Apstrakt

Uvod/Cilj. Sve veća zastupljenost recesija gingive u kliničkoj praksi i njihov značaj u etiopatogenezi parodontopatija, kao i subjektivne tegobe koje ih prate usloveli su i razvoj velikog broja hirurških postupaka u rekonstrukciji periodontnog defekta. Cilj ovog rada bio je da se proveru efikasnost hirurških postupaka autotransplantata vezivnog tkiva (ATVT) sa periostom i vodene tkivne regeneracije u rešavanju problema recesije gingive. **Metode.** Studijom je bilo obuhvaćeno 20 zuba sa recesijama gingive klase II i III po Mülleru. U toku terapije 10 recesija tretirane su resorptivnom membranom i koronarno pomerenim režnjem (GTR grupa). Na kontralateralnoj strani, isti broj recesija je tretiran sa ATVT u kombinaciji sa koronarno pomerenim režnjem (TVT grupa). Od kliničkih parametara praćeni su: nivo pripojnog epitela (NPE), širina keratinizovane gingive (KG) i vertikalna dubina recesije (VDR). U statističkoj obradi rezultata korišćen je Studentov *t* test. **Rezultati.** Na osnovu analiza kliničkih parametara ustanovljeno je statistički značajno smanjenje vertikalne dubine recesije pod uticajem oba tretmana, s tom razlikom što je prekrivenost korena u GTR grupi iznosila 63,5%, a u TVT grupi 90%. Ovim hirurškim postupcima postignuta je i koronarna dislokacija pripojednog epitela, proširenje zone keratinizovane gingive, a samim tim stvoreni su uslovi za adekvatnu oralnu higijenu. **Zaključak.** Primenom savremenih hirurških procedura postiže se regeneracija dubljeg periodontnog tkiva kao glavni preduslov u uspešnom zbrinjavanju recesija gingive. Znatno bolji rezultati dobijeni su primenom autotransplantata vezivnog tkiva sa periostom nego primenom apsorptivne membrane.

Ključne reči:

gingiva, povlačenje; hirurgija, oralna, procedure; transplantacija, autologa; periost.

Abstract

Background/Aim. Gingival recession progression in clinical practice as an ethiological factor of periodontal diseases, and symptoms of the disease have caused the development of various surgical procedures and techniques of the reconstruction of periodontal defects. The aim of this study was to verify efficacy of surgical procedures that include connective tissue autotransplants with periosteum and guided tissue regeneration for the treatment of gingival recession. **Methods.** The study included 20 teeth with gingival recession, Müller class II and III. Ten teeth with gingival recession were treated with resorptive membrane and coronary guided surgical flap (GTR group). On the contralateral side 10 teeth with gingival recession were treated with connective tissue autotransplants with periosteum in combination with coronary guided surgical flap (TVT group). We measured the degree of epithelial attachment (DEA), width of subgingival curettage (WGC) and vertical deepness of recession (VDR). For statistical significance we used Student's *t*-test. **Results.** The study revealed statistical significance in reducing VDR by both used treatments. Root deepness in GTR and TVT group was 63.5%, and 90%, respectively. With both surgical techniques we achieved coronary dislocation of the epithelial attachment, larger zone of gingival curettage, and better oral hygiene. **Conclusion.** Current surgical techniques are effective in the regeneration of deep periodontal spaces and the treatment of gingival recession. Significantly better results were achieved with the used coronary guided surgical flap than with guided tissue regeneration.

Key words:

gingival recession; oral surgical procedures; transplantation, autologus; periosteum.

Uvod

Sve veća zastupljenost recesija gingive (RG) u praksi i veliki značaj s aspekta etiopatogeneze oboljenja periodoncijuma uslovlila je i razvoj velikog broja hirurških tehnika kojima se uspešno rešavaju RG.

Fiziološki pripoj gingive nalazi se na cementno-glednoj granici. Tokom života može doći do povlačenja, odnosno recesije gingive, koja se definiše kao stanje u kome se ivica gingive nalazi apikalnije od cementno-gledne granice, a koren zuba je eksponiran prema oralnoj sredini¹.

Normalna fiziološka barijera za nastanak RG su adekvatna širina keratinizovane i pripojne gingive sa bukalnim, odnosno lingvalnim platoom alveolne kosti². Postavlja se pitanje koja je to adekvatna širina koja omogućava očuvanje zdravlja periodontnog tkiva. Smatra se da je adekvatna širina pripojne gingive ona koja sprečava prenošenje pokreta mekog oralnog tkiva na ivicu gingive³.

Učestalost RG u velikoj meri zavisi od favorizujućih faktora, ali i od starosnog doba bolesnika. Tako, na primer, učestalost RG u američkoj populaciji odraslih osoba iznosi 78%, u nemačkoj 87%, a neka naša istraživanja pokazuju učestalost od 52% ispitivane osobe⁴.

Recesije gingive predstavljaju problem bolesnicima jer na tim zubima postoji povećana osetljivost na termičke i hemijske nadražaje; mogu usloviti pojavu karijesa cementa korena zuba, povećanu akumulaciju dentalnog plaka, ubrzan gubitak pripojnog epitela, a predstavljaju i estetski problem. Ovi problemi delimično se mogu rešiti nehirurškim procedurama koje se primenjuju u cilju sprečavanja daljeg napredovanja povlačenja desni, a efikasno se mogu rešiti i hirurškim putem, i to prekrivanjem ogoljenih korenova zuba⁵. Faktori koji utiču na pojavu recesija mogu biti mehanički faktori (nastali usled traumatskog oštećenja gingive u toku preteranog ili neadekvatnog pranja zuba tvrdom četkicom za zube), dentalni plak, okluzalna trauma, visok pripoj frenuluma, kompozitni materijali koji su u kontaktu sa gingivom, ortodontsko pomeranje zuba, malpozicija zuba i dr.^{6,7}

Danas se primenjuju različite hirurške tehnike za prekrivanje eksponiranih korenova zuba, odnosno u zbrinjavanju recesija. Dele se u dve osnovne grupe: hirurške tehnike gde se za prekrivanje recesije koristi režanj u obliku peteljke i slobodni mukogingivni autotransplantat. U prvu grupu spadaju lateralno pomereni režanj (LPR), koronarno pomereni režanj (KPR) i režanj duple papile (RDP). U drugu grupu spadaju slobodni mukogingivni autotransplantat (SMAT) i subepitelni vezivno-tkivni autotransplantat (SVTAT). Kao posebna grupa hirurških tehnika koje se koriste u terapiji recesija gingive je i vođena tkivna regeneracija u kojoj se primenjuju razne vrste resorptivnih i neresorptivnih membrana⁸. Sve ove hirurške tehnike imaju i svoje modifikacije.

Svrha hirurške terapije je da se u potpunosti prekrije ogoljeni koren zuba i spreči dalje povlačenje gingive, da se dobije široka i stabilna zona keratinizovane gingive, da se omogući kontrola plaka, da se eliminiše hipersenzitivnost korena zuba i da se reši estetski problem⁹.

Zbog nesavršenosti standardnih procedura postoji stalna težnja parodontologa za usavršavanjem novih hirurških teh-

nika i modifikacijom standardnih. Langer i Calagna¹⁰ 1982. god. primenili su autotransplantat vezivnog tkiva, Raetzke¹¹ 1985. god. predložio je modifikovanu envelop tehniku uz primenu autotransplantata vezivnog tkiva. Obezbeđivanje adekvatne ishrane transplantata na avaskularnoj površini korena bitan je preduslov za postizanje dobrih terapijskih rezultata, a to je i uslovlilo dalji razvoj hirurških tehnika. Pini Prato i sar.⁷ 1992. god. i Harris¹² 1997. god. primenili su princip vođene regeneracije periodoncijuma uz korišćenje resorptivnih membrana od polilaktične kiseline.

Autotransplantat vezivnog tkiva je tehnika u kojoj se transplantat uzima sa palatuma u regionu premolara i fiksira u željenoj poziciji u prostoru recesije koji je prethodno pripremljen, a po završetku ovog postupka u potpunosti se prekriva koronarno pomeranim režnjem pune debljine¹³.

Kod primene vođene tkivne regeneracije princip rada je isti, ali umesto autotransplantata koriste se različite vrste resorptivnih i neresorptivnih membrana. Rezultati nakon primene ovih tehnika različiti su kao i postojanost u funkciji vremena.

Cilj ovog rada bio je da se proceni efekat dve hirurške procedure u rešavanju problema recesije gingive: vođene tkivne regeneracije i korišćenjem autotransplantata vezivnog tkiva sa periostom u kombinaciji sa koronarno pomeranim režnjem, kao i da se utvrde prednosti i nedostaci primenjenih tehnika.

Metode

Ispitivanje je obavljeno kod 20 bolesnika, starosti 18–35 godina, koji su ispunjavali sledeće kriterijume: prisustvo recesije gingive (II i III klase po Müllerovoj klasifikaciji) sa vidljivom cementno-glednom granicom na bukalnoj strani dva zuba koja se nalaze u istoj vilici kontralateralno; zubi na kojima postoje recesije gingive moraju biti vitalni, a površine u predelu recesije bez karijesa i intaktne sa bukalne strane.

Procena stanja periodontnih tkiva vrednovana je merenjem: širine keratinizovane gingive (ŠKG), vertikalne dimenzije recesije (VDR) i nivoa pripojnog epitela (NPE).

Primenom kliničkih parametara utvrđivano je stanje periodontnog tkiva, kao i kliničko stanje gingive pre hirurškog zahvata, nakon mesec dana i šest meseci posle operacije.

U terapiji primenjene su hirurške tehnike koje su opisali Prato i Cortellini⁵.

Eksponiran koren bio je prekrivan autotransplantatom vezivnog tkiva sa periostom (TVT grupa). Radilo se u lokalnoj anesteziji. Nakon dve vertikalne incizije u predelu recesije odvajanje je režanj pune debljine i pripremljeno mesto za prijem transplantata adekvatnom obradom površine korena. Sa palatuma u predelu premolara uziman je transplantat, a rana na palatumu šila se pojedinačnim šavovima. Transplantat je postavljan u predelu recesije i fiksiran suturama u željenoj poziciji, a nakon toga u potpunosti je prekrivan koronarno pomeranim režnjem pune debljine. U terapiji kontralateralne recesije primenjen je princip vođene tkivne regeneracije (GTR grupa) i korišćen je identičan hirurški postupak uz primenu resorptivne membrane od kolagena (Bio-Gide[®]).

Na osnovu utvrđenog koncepta, nakon mesec dana od operacije izvršena je procena stanja periodontnog tkiva. Nakon šest meseci od hirurških zahvata izvršena je definitivna procena stanja periodontnog tkiva.

Dobijeni rezultati obrađeni su primenom Studentovog *t* testa.

Rezultati

Analiza rezultata pokazala je da se primenom ovih hirurških tehnika postiže značajna prekrivenost eksponiranih površina korena.

Analiza parametara VDR, kao najbitnijeg u proceni uspeha terapije recesije gingive, ukazuje da se primenom principa vođene tkivne regeneracije (GTR) postiže značajno smanjenje ovog poremećaja.

Preoperativna vrednost za VDR iznosila je $5,15 \pm 0,43$ mm, a šest meseci kasnije $1,61 \pm 0,25$ mm ($p < 0,0001$) (tabela 1). Razlika vrednosti za VDR od 3,54 mm pokazuje obim prekrivanja ogoljenih korena.

Nivo pripojnog epitela ukazuje na razvoj regenerativnih procesa u periodoncijumu. Tako, prosečna vrednost pre operacije (NPE) iznosila je $5,83 \pm 0,37$ mm, a nakon šest meseci $1,75 \pm 0,29$ mm.

povoljnih anatomorfoloških odnosa u mukogingivnom kompleksu periodoncijuma (slike 1–5).



Sl. 1 – Recesija gingive u predelu zuba 23

Preoperativna prosečna vrednost za VDR od $5,57 \pm 0,42$ mm i šest meseci nakon intervencije sa vrednošću $0,48 \pm 0,31$ mm ukazuje na mogućnosti i efekte sprovedene terapije. Postignuto prekrivanje iznosi oko 90% eksponirane površine korena (tabela 2).

Tabela 1
Rezultati ispitivanja hirurške metode vođene tkivne regeneracije (GTR)

Parametri	Postoperativno ($\bar{x} \pm SD$) (mm)	Nakon šest meseci ($\bar{x} \pm SD$) (mm)	Studentov <i>t</i> test	<i>p</i>
Vertikalna dimenzija recesije (VDR)	$5,15 \pm 0,43$	$1,61 \pm 0,25$	22,14	< 0,0001
Keratinizovana gingiva (KG)	$1,46 \pm 0,24$	$2,13 \pm 0,36$	4,76	< 0,0002
Nivo pripojnog epitela (NPE)	$5,83 \pm 0,37$	$1,75 \pm 0,21$	29,93	< 0,0001

Tabela 2
Rezultati ispitivanja kombinovane hirurške metode autotransplantata vezivnog tkiva sa periostom (TVT)

Parametri	Postoperativno ($\bar{x} \pm SD$) (mm)	Nakon šest meseci ($\bar{x} \pm SD$) (mm)	Studentov <i>t</i> test	<i>p</i>
Vertikalna dimenzija recesije (VDR)	$5,57 \pm 0,42$	$0,48 \pm 0,31$	22,14	< 0,0001
Keratinizovana gingiva (KG)	$1,43 \pm 0,13$	$3,45 \pm 0,47$	12,79	< 0,0001
Nivo pripojnog epitela (NPE)	$5,99 \pm 0,31$	$0,86 \pm 0,39$	32,15	< 0,0001

Razlika srednjih vrednosti za NPE od 4,08 mm predstavlja koronarno pomeranje pripojnog epitela.

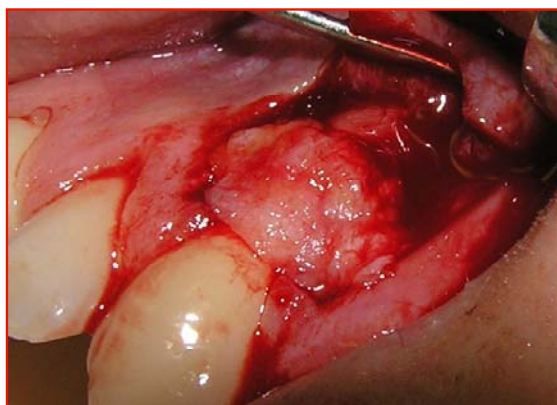
Postoje jasne razlike u pogledu širine keratinizovane gingive (KG). Preoperativna širina keratinizovane gingive iznosila je $1,46 \pm 0,24$ mm, a nakon šest meseci $2,13 \pm 0,36$ mm. Znači da je postignuto proširenje zone keratinizovane gingive od 0,67 mm.

U grupi ispitanika gde je korišćena metoda autotransplantata vezivnog tkiva sa periostom (TVT grupa) u kombinaciji sa koronarno pomerenim režnjem, postignuti su izuzetni rezultati u smislu eliminacije recesije i uspostavljanja

Stimulacijom regenerativnih procesa u periodoncijumu uslovljeno je i značajno pomeranje, odnosno koronarna dislokacija pripojnog epitela. Preoperativna vrednost iznosila je $5,99 \pm 0,31$ mm, a nakon šest meseci $0,86 \pm 0,39$ mm ($p < 0,0001$).

Ovo je sve uslovlilo i proširenje zone keratinizovane gingive. Preoperativna vrednost iznosila je $1,43 \pm 0,13$ mm, a nakon 6 meseci $3,45 \pm 0,47$ mm, čime je zona keratinizovane gingive proširena za 2,22 mm.

Na osnovu obrađenih statističkih podataka i analize prosečnih vrednosti u dve ispitivane grupe jasno je da su re-



Sl. 2 – Postavljen transplantat vezivnog tkiva sa periostom na eksponiranu površinu korena



Sl. 3 – Izgled regije šest meseci nakon hirurškog tretmana (vezivno tkivo sa periostom – TVT grupa)



Sl. 4 – Preoperativni izgled recesije gingive u predelu zuba 13 (resorptivna membrana i koronarno pomereni režanj – GTR grupa)



Sl. 5 – Izgled operativne regije posle šest meseci (GTR grupa)

zultati postignuti kod bolesnika u TVT grupi u kojoj je primenjen autotransplantat vezivnog tkiva sa periostom u kombinaciji sa koronarno pomerenim režnjem, značajno bolji, što se primarno odnosi na smanjenje vertikalne dimenzije recesije. Sve pomenuto ukazuje na veću efikasnost primene autotransplantata vezivnog tkiva sa periostom u odnosu na vodenu tkivnu regeneraciju (tabela 3).

Većina hirurških zahvata zasniva se na principima regeneracije, jer samo tako je i moguće postići kompletnu regeneraciju izgubljenog periodontnog tkiva (kost, cement, periodoncijum) što ima za posledicu eliminaciju recesija gingive i prekrivanje eksponiranih površina korena. Povoljniji rezultati koji su dobijeni u ATVT grupi u odnosu na GTR grupu, ne umanjuju vrednost ove hirurške procedure. Müller i

Tabela 3
Poređenje razlika u vrednostima posmatranih parametara ostvarenih primenom metode vodene tkivne regeneracije (GTR) i autotransplantata vezivnog tkiva s periostom (TVT)

Parametri	GTR grupa ($\bar{x} \pm SD$) (mm)	TVT grupa ($\bar{x} \pm SD$) (mm)	Studentov <i>t</i> test	<i>p</i>
Vertikalna dimenzija recesije (VDR)	3,54 ± 0,31	5,08 ± 0,41	9,39	< 0,0001
Keratinizovana gingiva (KG)	0,66 ± 0,32	2,02 ± 0,43	7,96	< 0,0001
Nivo pripojnog epitela (NPE)	4,17 ± 0,40	5,12 ± 0,39	5,31	< 0,0001

Diskusija

Rezultati ove studije ukazuju na pozitivan terapijski efekat hirurških zahvata koji su primenjeni u cilju eliminacije recesije gingive i prekrivanja eksponiranih površina korena. U pogledu funkcije vremena, rezultati su bili postojani i nakon godinu dana.

sar.¹⁴ pratili su rezultate prekrivanja RG prve i druge klase primenom autotransplantata vezivnog tkiva i bioresorptivnim membranama u kombinaciji sa koronarno pomerenim režnjem. Posle šest meseci, u grupi u kojoj je primenjen autotransplantat vezivnog tkiva, ostvareno je prekrivanje kod 80% visine i 77% širine defekta. U drugoj grupi prekrivenost je bila 77% visine i 18% širine defekta.

Godinu dana posle primene autotransplantata vezivnog tkiva ostvarena je prekrivenost kod 82% visine i 78% širine defekta. Primenom GTR ostvarena prekrivenost iznosila je 50% visine i 11% širine defekta¹⁵.

Lins i sar.¹⁶ vršili su, takođe, uporedna ispitivanja primenom KPR i KPR u kombinaciji sa resorptivnom membranom. Primenom KPR postigli su prekrivenost 60% eksponirane površine, a u kombinaciji sa membranom prekrivenost od 45%.

Izvanrednu prekrivenost eksponiranih površina korena primenom resorptivnih membrana u kombinaciji sa koronarnom pomenim režnjem postigao je i Harris¹².

Prisustvo periosta kao biološke membrane značajno povećava biološki potencijal transplantata. Periost je visokodiferentovano tkivo mezenhimnog porekla i ima važnu ulogu u biologiji koštanog tkiva. Time je omogućena regeneracija dela alveolne kosti, čime se postiže povoljniji terapijski efekat i stabilnija remisija bolesti.

Takođe, bitan faktor je i adekvatna debljina mukoperiostnog režnja, čime se obezbeđuje adekvatna ishrana biološke membrane kojom se pokriva ogoljena površina zuba. Za uspešnu biointegraciju od presudnog značaja je uspostavljanje vaskularne mreže između mesta prijema i samog autotransplantata u što kraćem roku. Time se obezbeđuje adekvatna ishrana središnjeg dela transplantata koji se nalazi na avaskularnoj zoni eksponiranog korena zuba.

U novije vreme počelo se sa primenom proteina glednog matriksa (Emdogain®), kao induktora periodontne regeneracije kod infraoštanah i bukalnih defekata u smislu dehiscencije.

Regenerativni tretman periodontnih defekata uz određene faktore i medijatore zahteva da svaka faza rekonstrukcije bude

zasnovana na biološkim procesima. Glavni izazov savremene periodontne terapije i ono što se očekuje od regeneracije je stvaranje novog cementa, nadoknada kosti i, što je najvažnije, novi pripoj vezivnotkivnih vlakana na prethodno eksponiranu površinu korena zuba. Cilj hirurških tehnika, u stvari, jeste stimulisanje periodontnog tkivnog odgovora.

Značaj ovog istraživanja upravo je u tome da ukaže na mogućnost rešavanja RG ne samo u estetskom smislu nego i mogućnost potpune regeneracije periodontnog tkiva i rekonstrukcije mukogingivnih kompleksa¹⁷.

Korišćenjem najnovijih saznanja iz oblasti molekularne biologije i tkivnog inženjeringa, kao i primenom faktora rasta otvaraju se nove mogućnosti u postizanju kompletne regeneracije periodontnog tkiva uz vraćanje arhitekture, funkcije i strukture zuba^{18,19}.

Zaključak

Klinička i eksperimentalna istraživanja pokazala su da se prekrivanje eksponiranih površina korena zuba i formiranje kvalitetnog vezivnotkivnog pripoja može očekivati samo kada je postignuta i regeneracija dubljeg periodontnog tkiva. To je moguće primenom vodene tkivne regeneracije i korišćenjem autotransplantata vezivnog tkiva.

Na osnovu rezultata i analize bitnih parametara koji su korišćeni u proceni stanja periodoncijuma, pre i nakon hirurške intervencije možemo zaključiti da su znatno bolji rezultati postignuti primenom autotransplantata vezivnog tkiva sa periostom, nego primenom resorptivne membrane.

L I T E R A T U R A

1. *The American Academy of Periodontology*. Glossary of periodontal terms. 3rd ed. Chicago: The American Academy of Periodontology; 1992.
2. Ito K, Akutagawa H. Periosteal connective tissue grafting or root coverage with enamel matrix derivative: a case report. *J Esthet Restor Dent* 2001; 13(3): 172–8.
3. Stevanović R, Zelić O. Coronary tissue graft for treatment of gingival recession. *Stom Glasn S* 2003; 50: 144–9. (Serbian)
4. Ljušković B, Vujuć D, Brkić Z. Frequency and distribution of gingival recession in adults. *Stom Glas S* 1998; 45: 197–9. (Serbian)
5. Corauza FA, Newman C, edsitors. *Clinical periodontology*. 8th ed. Philadelphia: WB Sanders Company; 1996.
6. Wennström JL. Mucogingival therapy. *Ann Periodontol* 1996; 1(1): 671–701.
7. Pini Prato G, Tinti C, Vincenzi G, Magnani C, Cortellini P, Clauser C. Guided tissue regeneration versus mucogingival surgery in the treatment of human buccal gingival recession. *J Periodontol* 1992; 63(11): 919–28.
8. Miller PD Jr, Allen EP. The development of periodontal plastic surgery. *Periodontol* 2000 1996; 11: 7–17.
9. Trombelli L. Periodontal regeneration in gingival recession defects. *Periodontol* 2000 1999; 19: 138–50.
10. Langer B, Calagna LJ. The subepithelial connective tissue graft. A new approach to the enhancement of anterior cosmetics. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1982; 2(2): 22–33.
11. Raetzke PB. Covering localized areas of root exposure employing the "envelope" technique. *J Periodontol* 1985; 56(7): 397–402.
12. Harris RJ. A comparative study of root coverage obtained with guided tissue regeneration utilizing a bioabsorbable membrane versus the connective tissue with partial-thickness double pedicle graft. *J Periodontol* 1997; 68(8): 779–90.
13. Del Pizzo M, Modica F, Bethaz N, Priotto P, Romagnoli R. The connective tissue graft: a comparative clinical evaluation of wound healing at the palatal donor site. A preliminary study. *J Clin Periodontol* 2002; 29(9): 848–54.
14. Müller HP, Stabl M, Eger T. Failure of root coverage of shallow gingival recessions employing GTR and a bioresorbable membrane. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2001; 21(2): 171–81.
15. Müller HP, Stabl M, Eger T. Dynamics of mucosal dimensions after root coverage with a bioresorbable membrane. *J Clin Periodontol* 2000; 27(1): 1–8.
16. Lins LH, de Lima AF, Sallum AW. Root coverage: comparison of coronally positioned flap with and without titanium-reinforced barrier membrane. *J Periodontol* 2003; 74(2): 168–74.
17. Hägenwald S, Spabr A, Rompolo E, Haller B, Heijl L, Bernimoulin JP. Comparative study of Emdogain and coronally advanced flap technique in the treatment of human gingival recessions. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 2002; 29(1): 35–41.
18. Janković S, Dimitrijević B. Possibilities of contemporary procedures in treatment of gingival recessions. *Stom Glas S* 2003; 50(1): 18–23. (Serbian)
19. Bartold PM, McCulloch CA, Narayanan AS, Pitaru S. Tissue engineering: a new paradigm for periodontal regeneration based on molecular and cell biology. *Periodontol* 2000 2000; 24: 253–69.

Rad je primljen 26. V 2008.



Excessive Internet use – addiction disorder or not?

Preterana upotreba Interneta – bolest zavisnosti ili ne?

Darko Hinić*, Goran Mihajlović*, Željko Špirić†, Slavica Đukić-Dejanović*,
Mirjana Jovanović*

School of Medicine, *Psychiatry Clinic, Kragujevac; Military Medical Academy,

†Psychiatry Clinic, Belgrade

Key words:

mental disorders; habits; internet.

Ključne reči:

ponašanje, poremećaji; navike; internet.

Introduction

Every aspect of addiction can be considered as a highly complex process during which the function of nervous processes which are responsible for controlling behaviour associated with the object of addiction is changed by means of using/consuming the object of addiction. There is an uncontrolled need directed to appropriate behaviour, but also a tendency to amount to the least extent all types of behaviour not related to seeking, using or recovering from using the object of satisfaction¹. Is the excessive Internet use a real form of addiction or not? There is a certain number of acceptable ways for definition of the term "addiction": obsession or preoccupation with the object (substance or activity) of addiction; need or desire for increasing use of an object of addiction – tolerance; decreased or lost ability to control the use; problems in all aspects of the user's life owing to the increased use of the object of addiction; feeling of crisis in the situations when that use is not enabled – abstinence/crisis.

The only difference which is imposed in terms of the Internet addiction relates to lack of the intake of a harmful substance into the organism. Due to that reason, certain authors do not accept the inclusion of the pathological Internet use phenomenon in addiction disorders and they suggest another category which can be exploited for the interpretation of the given phenomenon – habit and impulse control disorders. Therefore the diagnostic criteria for the pathological gambling phenomenon could be applied to the occurrence of pathological Internet use. Suggestions of this kind have caused different postures and divided researchers of this phenomenon. Owing to this, central premises and attempts at defining the term of pathological Internet use are presented in this work together with the basic arguments for its defining as an authentic, specific and particular aspect of addiction.

The Internet and human needs

Phenomenologically speaking, the World Wide Web, or the Internet, basically is an enormous database, a huge number of web pages and information. However, no matter how much in its basis it presents a simple phenomenological concept, the Internet development, apart from physiological, provides opportunities for satisfying almost all human needs: the need for being in contact with other people, being accepted, acknowledged, self-actualised, together with the need for love, success, belonging, curiosity, etc.². The Internet, first of all, offers a wide spectrum of information from many different resources. Therefore, the amount and heterogeneity of stimuli can comply with numerous demands of different people, which proves them to be manifold answer to many questions and desires.

If we partially try to disregard technical features of the virtual space itself, together with its contents, and attempt to realise what the major psychological factors which urge the users to use the Net are, we come to the final agreement of most conducted studies so far. Primarily, active attitude and freedom of action imply that the Internet provides the users with possibilities to actively and independently, beyond other people and influences, look for and choose information which will be processed and used³. Lack of sensory stimulation, provides freedom of expression and anonymity of the users who have an opportunity to present themselves in a completely different light in relation to their real identity, often hiding their real traits and emphasising those which are socially and personally desired. In the real world, that kind of expressing attitudes is not often possible either due to the fear of criticism, social condemnation or rejection. Social support and interaction are the following significant factors with foundation in basic human needs, such as the motive of sociability, altruism,

social acceptability and the motive of belonging⁴. Communication applications, such as instant messaging, Skype, My Space, have been some of the most used programmes on the Internet since the beginning of this century. More recent results suggest that introverted persons, together with those with neurotic features, spot the opportunity to express their “true self” exclusively in Internet communities, whereas extroverted persons, relate that opportunity exclusively with the traditional kind of social communication⁵. Finally, a person on the Internet can create a virtual role in which they will appear in the direction of imagined or desired identity⁶.

Everything you are, your appearance, your name, feelings, attitudes, motives, knowledge, skills, interests, needs, desires, dreams, origin, social class, gender, all that find its reflection in a ‘parallel world’. That reflection, though, as every other, can never be identical to the original⁷.

All these four advantages are broadly overlapped to form a system of possibilities and advantages, which is the main characteristic of being and acting in cyberspace.

Excessive Internet use – Pathological phenomenon?

In parallel with the process of development and spread of the Internet network, numerous expectations, but also some negative reactions to the mentioned process have occurred^{8, 9}. Great number of those negative remarks and “warnings” is aimed at the occurrence of an increasing need for a longer presence on the Internet¹⁰. The existence of the Internet addiction as a discrete disorder was first proposed in 1995 by Ivan Goldberg. Since then, many terms for nominating this occurrence have appeared: Internet addiction, pathological Internet use, compulsive Internet use, Internet dependence, Internetomania. The seriousness by which the excessive Internet use phenomenon has been conceived is best illustrated by a proposal that the new American classification of mental disorders (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-V), should be included as a cybernetic disorder diagnostic category, which would comprise, apart from the Internet, all forms of misuse of modern technical achievements, such as mobile phones, computers, video games.

Diagnostic criteria

A step to further consideration of “Internet addiction” concept was a description of basic symptoms in terms of establishing any diagnosis classification. The criteria listed further in this text are used for estimating the presence of Internet addiction phenomenon and are accepted by the American Psychological Association, although no criteria have been adopted officially into the DSM or International Statistical Classification of Diseases (ICD) yet¹¹. In this work, this list has been expanded by the author.

– The occurrence of tolerance – there is an increasing amount of time spent on the Internet, in order to achieve the original feeling of pleasure and satisfy needs which required less time to be fulfilled earlier.

– Abstinence symptoms – occurrence, after the cessation and/or attempt at the decrease of the Internet use. These symptoms usually denote: anxiety, subjective sense of compulsion, obsessive thoughts and preoccupation with the Internet, psychomotor agitation, trepidation, tremor, etc; the occurrence of voluntary or involuntary finger movements, similar to typing on the keyboard or “clicking” the mouse.

– The occurrence of feeling of fatigue and nervousness – at the attempt to lessen or stop the use of the Internet; the user also becomes irritated if disturbed while online. The Internet is accessed in order to avoid these abstinence symptoms.

– The Internet is accessed much more often or longer than planned.

– There is a constant desire to lessen the time spent on the Internet.

– Offline addiction – a great deal of time when a person is not on the Internet, they spend dealing with the activities related to the Internet use.

– There is a realistic individual risk of loss of significant relations, professional and educational opportunities, originated as the consequence of the excessive Internet use.

– Important social, professional or family activities are neglected or reduced due to the Internet use.

– The Internet is used despite the comprehension of the problems caused by the excessive Internet use (sleeplessness, marital difficulties, being late for work, employment difficulties, feeling of being abandoned by others, and so on).

– The Internet is used as a getaway from problems and feelings like helplessness, guilt, anxiety and depression; the Internet takes the role of the main distressor so that, besides the time increase, there is a broadening of situations/needs which present the “trigger” for the escape into the cyberspace.

– Frustrated with the feeling of guilt due to neglected duties or problems, the user hides the truth from his family members about the time spent on the Internet.

In this context, the Internet addiction is defined as a form of the Internet use which implies occurrences of at least five mentioned criteria, at a time framework of at least one year.

Internet addiction subtypes

Two distinct types of the Internet addiction are often mentioned: specific and generalised¹². Specific pathological Internet use includes those people that are dependent on a specific function, aspect of the Internet (eg. online sexual material/services, online gambling, online shopping, etc.). It appears reasonable to assume that these dependencies would also exist in the “real world”, in the absence of the Internet¹³. Generalised pathological Internet use is rarer and involves a multidimensional overuse of the Internet, often without a clear objective. The generalised pathological use can be associated with the social interaction (chat, e-mail, forums) and general computer addiction, but it is more likely that people form addictions to the specific online content and activity, rather than to the Internet itself.

There is no clear consensus on the exact number of assumed Internet addiction subtypes and in general there are four or five subtypes in question. The author of this work in his studies speaks in favour of the concept with 6 + 1 addiction subtypes:

Cyber-Relational Addiction. Persons who due to discontent with real relations or for some other reasons compulsively and continually start to replace "real" with virtual relations, either in the form of chat rooms, forums, online communities or e-mail^{14, 15}. An important remark is that relationships with the family and friends from the "real" world are not included in this group, so the relationships which, for some reasons (going abroad, studying, etc.) cannot be realised in a physical, direct contact and therefore the Internet is the only or almost the only means of communication.

Cybersexual Addiction. Compulsive download, watching or trading with online pornographic contents, including all forms of interaction with sexual contents in its basis (chat rooms, online hot-line). A noticeable need for a frequent sexual stimulation which can but does not have to be followed by sexual problems in reality.

Information Overload. Intensive surfing in search for information, search of online database with the aim of gathering information and their later processing. As a main motive is the curiosity motive, and also many types of professional and non-professional interests (hobbies) and values.

Net Gaming. There is a rising number of online games (PC and Sony play stations games, obsessive Net gambling, various types of *fantasy* games, betting, etc.) which engulf persons' attention due to the thrill, suspense and lively contents. Although games are most frequently connected with younger population, in recent years the age limit keeps disappearing.

Compulsive online shopping. The noticeable need of the Internet user for the Internet shopping. The range of thus purchased or sold products and services is most often very wide and cannot be linked with a certain activity of the user.

Computer and information technology addiction. This subtype is most debatable, being too general and not strictly connected to the Internet use, however it includes it. It comprises all compulsive needs related to new technologies, from computers to mobile phones.

Mixed type. Owing to the interactive nature of the whole process, types and contents of the activities which users mainly perform in cyberspace, often a clear form of behaviour cannot be discussed, but a cumulative, mixed or generalised type of addiction. Users spend their time in different activities which cumulatively lead to the feeling of necessity and need to continue such a kind of the same behaviour¹⁶. This type of addiction should be differed from the previous one, to which it is most similar, but does exclusively refer to the Internet.

Internet addiction theories

There are different explanations of factors which may be responsible for the Internet addiction.

The behavioural approach mostly relies upon operant conditioning and "law of effect" stating that the form of behaviour which brings a reward reinforces and thus becomes typical behaviour of every individual. Rewards which the Internet offers are various, from different forms of fun to numerous information.

The cognitive-behavioural model of the Internet dependence suggests that the specific maladaptive cognitions are sufficient to cause the set of symptoms associated with this disorder¹⁷. Cognitive distortions about the self include self-doubt, low self-efficacy and negative self-appraisal, such as, "I am worthless offline, but online I am someone", "The Internet is the only place where I'm respected", "Nobody loves me offline".

Psychodynamic theories are based on childhood events and early deprivation; individuals become predisposed to develop an addictive behaviour, or none whatsoever.

Personality theories deal with the individual traits and their experiences. It is not the subject or the activity that is important in this case, but the individual traits under which they become addictive.

Biomedical approach presupposes that there are addictive personality types whose changes in functioning of particular hereditary and congenital factors lead to specific neurotransmitter and hormonal imbalances. These changes are most frequently actualised in situations replete with emotional turmoil, which by nature activate neurochemical system of a person. For instance, some studies have shown that playing games on the Internet leads to dopamine release in the nucleus accumbens.

Sociocultural approach emphasises social aspects of the Internet use. People primarily use the Internet because of the social interaction, need for socialisation; they look for and find people similar to themselves and communicate with them whenever they want to.

Finally, some results suggest the psychopathological background of the phenomenon. In that case, individuals with certain problems in social relations, or with already existing psychological disorders, are often trying to compensate for feelings of emptiness, dissatisfaction and dysfunctional patterns of behaviour with virtual relations and an intensive use of online contents^{18, 19}.

Clinical characteristics of Internet addiction

The two main tasks present in empirical attempts to try to define Internet addiction are: forming a dependably determined set of symptoms which build up a clinical picture of this disorder and establishing one or more external validation criteria, such as personality traits, online behaviours or tendencies in disorder development, which would additionally correlate with it. Surveys so far have been directed towards the former task and there are already a few indicator lists, one of which has been stated in this work. Studies which would deal more seriously with the determination of common features of persons characterised as the "Internet addicts", however, are still in their infancy. For that reason, in this review we will list several studies which

best describe the fulfilment of the former task, so as to focus in more details upon research on the Internet addicts profiles.

Young²⁰ in 1996 selected eight of the gambling criteria she felt applied most readily to the Internet use. Pathological gambling is considered the closest type of addiction to the Internet addiction since it involves failed impulse control without involving an intoxicant. The participant had to meet five or more of the criteria over a 12-month period to be classified as a "dependent" Internet user. Qualitative analyses suggest significant behavioural and functional usage differences between the group of "dependent" Internet users and the control group of nondependent Internet users, which justified further application of these criteria in the Internet addict categorisation. To more clearly delineate Internet addiction, Beard and Wolf²¹ later stated that the first five of Young's criteria must all be met and that at least one of the final three must be met as well. One of the largest survey from the early days of working on this subject was conducted in 1998 by David Greenfield²². He found that 5.7 percent of 18 000 Internet users who participated in the survey met his criteria for the compulsive Internet usage (adapted from the criteria for compulsive gambling). Those findings square with figures from smaller studies done by others, which range from 6 to 14 percent.

The assumptions so far set forth involved, as potentially high-risk groups, persons prone to fantasising, shy persons, those suffering from social anxiety and social phobia, as well as those not satisfied with their social status²³. In a case study from the early nineties, fifty participants, recruited through the Internet or the Internet Addiction Support Group, completed an "Internet Use Survey", the MMPI-2 Addiction Potential Scale, the Coopersmith Self-Esteem Inventory and the Sensation Seeking Scale²⁴. The Internet Addiction scale showed a moderate level of internal consistency reliability and construct validity, predicting a relationship with the Addiction Potential Scale. Poor self-esteem predicted greater scores on the Internet Addiction Scale, while impulsivity did not. In similar studies, the personality characteristics that have been found to influence the Internet use are extroversion and neuroticism, low self confidence and self-esteem^{5, 25}.

Furthermore, it appears that individuals who are pre-morbidly vulnerable, especially with a history of impulse control, depression, social anxiety and addictive disorders, are especially at risk of using the Internet in an excessive way because it appears that the addiction can exacerbate existing mental problems²⁶. There are several examples of studies which confirm the relation of this phenomenon with some other pathological phenomena. Ha et al,²⁷ investigated correlations between Internet addiction and depression, alcohol dependence, obsessive-compulsive symptoms and biogenetic temperament in adolescents. The Internet

addiction was significantly associated with depressive symptoms and obsessive-compulsive symptoms. Regarding biogenetic temperament and character patterns, high harm avoidance, low self-directedness, melancholia, low cooperativeness and high self-transcendence were correlated with the Internet addiction. In the multivariate analysis, among clinical symptoms, depression was most closely related to the Internet addiction, even after controlling for differences in biogenetic temperament. All patients from Maressa Orzack study also had at least one other problem, depression, social phobia, impulse control disorder, another addiction or substance abuse. Several other studies have also implicated that concrete examples of pre-existing psychopathology in the form of compulsive gambling and compulsive/pathological use of pornography are major predictors of Internet addiction²⁸⁻³⁰. Gathered studies, first of all, confirm the former assumption about the complexity of the phenomenon of the excessive Internet use. It is a sequence of behavioural forms questioning the user's normal functioning in daily activities and duties, such as family, school, work, social relations, financial situation, briefly "compulsive use despite the harm which that activity does to the user". A long presence on the Internet can also lead to a somatic discomfort (backache, chafing of eyes, impaired sight, drowsiness and fatigue).

Conclusion

The phenomenon of the excessive Internet use is a particular kind of psychological dysfunction which deserves to be singled out as a specific type of disorder, to be more specific, as a type of process addiction, although there is no term to describe this dysfunction best. It is also clear that we cannot use either former addiction or impulse control disorders tests in attempt to diagnose Internet addiction. Moreover, most of the symptoms relating to the Internet, especially the number of hours spent online (time criterion) can be only conditionally interpreted as pathological.

Persons with indicative symptoms of Internet addiction usually have some suppressed psychological problem in the background, which they are trying to solve or realise in the Internet space, and in this context the Internet is often only the means for actualising already existing forms of addiction, social anxiety, unreasonable preferences and/or compulsive behaviour.

Consequently, the requirements set upon to some future research take the direction of the search for an adequate name, closer content identification and better operational definition of the observed phenomenon, together with creating a battery of tests for its adequate diagnosis. As a result, that would surely enable clearer defining of the optimal Internet use limit and prevention with the aim of hindering its misuse.

R E F E R E N C E S

1. Đukić Dejanović SM, Milovanović DR. Pharmacoeconomia of addiction disorder treatment. *Psihijatrija Danas* 2002; 34(1–2): 5–26. (Serbian)
2. Gross EF, Juwonen J, Gable SL. Internet use and well-being in adolescence. *Journal of Social Issues* 2002; 58(1): 75–90.
3. Hinić D. Internet and traditional media. *E-volucija* 2004; (7). Available from: <http://www.bos.org.yu/cepit> (Serbian)
4. Hinić D, Mibajlović G, Djukić Dejanović S, Jovanović M. Increased Internet use and Social Isolation. *Engrami* 2007; 29(3–4): 47–62. (Serbian)
5. Hamburger YA, Ben-Artzi E. The relationship between extraversion and neuroticism and the different uses of the Internet. *Computers in Human Behavior* 2000; 16: 441–9.
6. Suler JR. Identity management in cyberspace. *Journal of Applied Psychoanalytic Studies* 2002; 4: 455–60.
7. Golčevski N. Cyberpsychology – Current State, Epistemological Foundations and Perspectives. Beograd: CePIIT; 2000. Available from: www.bos.org.yu/cepit (Serbian)
8. Kraut R, Patterson M, Lundmark V, Kiesler S, Mukopadhyay T, Scherlis W. Internet paradox. A social technology that reduces social involvement and psychological well-being? *Am Psychol* 1998; 53(9): 1017–31.
9. Nie N, Erbring L. Internet and Society: A Preliminary Report. Stanford SIQSS; 2000. Available from: <http://www.stanford.edu/group/siqss/>
10. Griffith M. Internet addiction an issue for clinical psychology? *Clinical Psychology Forum* 1996; 97: 32–6.
11. Young K. Internet addiction: The emergence of a new clinical disorder. *Cyber Psychology and Behavior* 1998; 1: 237–42.
12. Suler JR. To get what you need: healthy and pathological internet use. *Cyber Psychology & Behavior* 1999; 2: 385–94.
13. DeAngelis T. Is Internet addiction real? *Monitor on Psychology* 2000; 31(4): 1–5.
14. Moraban-Martin J, Schumaker P. Incidence and Correlates of Pathological Internet Use. Convention of the American Psychological Association; 1997. Available from: <http://www.usere:muohio.edu/shemarc/upa9S.htm>
15. Hinić D. Internet use and social life of Internet users. *Empiric research in psychology XIII*. Beograd: 2007. (Serbian)
16. Mibajlović G, Hinić D, Damjanović A, Gajić T, Đukić-Dejanović S. Excessive internet use and depressive disorders. *Psychiatr Danub* 2008; 20(1): 6–15.
17. Davis RA. A cognitive-behavioral model of pathological Internet use. *Computers in Human Behavior* 2001; 17: 187–5.
18. Armstrong L, Phillips JG, Saling LL. Potential determinants of heavier internet usage. *International Journal of Human Computer Studies* 2000; 53: 537–50.
19. Shapira NA, Goldsmith TD, Keck PE Jr, Kjosla UM, McElroy SL. Psychiatric features of individuals with problematic internet use. *J Affect Disord* 2000; 57(1–3): 267–72.
20. Young KS. Caught in the Net: How to recognize the Signs of internet addiction – and a winning strategy for recovery. New York: John Wiley and Sons Inc; 1998.
21. Beard KW, Wolf EM. Modification in the proposed diagnostic criteria for Internet addiction. *Cyberpsychol Behav* 2001; 4(3): 377–83.
22. Golčevski N. Internet addiction. *E-volucija* 2004; (7). <http://www.bos.org.yu/cepit> (Serbian)
23. Hamburger YA, Ben-Artzi E. Loneliness and internet use. *Computers in Human Behavior* 2003; 19: 71–80.
24. Shotton MA. The costs and benefits of computer addiction. *Behaviour and Information Technology* 1991; 10: 219–30.
25. Yang SC, Tung CJ. Comparison of Internet addicts and non-addicts in Taiwanese high school. *Computers in Human Behavior* 2007; 23: 79–96.
26. Ybarra M. Role of Adolescent Depressive Symptomatology in Internet Experiences. Baltimore: Johns Hopkins University; 2006.
27. Ha JH, Kim SY, Bae SC, Bae S, Kim H, Sim M, et al. Depression and Internet addiction in adolescents. *Psychopathology* 2007; 40(6): 424–30.
28. Orzack MH, Voluse AC, Wolf D, Hennen J. An ongoing study of group treatment for men involved in problematic Internet-enabled sexual behavior. *Cyberpsychol Behav* 2006; 9(3): 348–60.
29. King SA, Barak A. Compulsive Internet gambling: a new form of an old clinical pathology. *Cyber Psychology & Behavior* 1999; 2: 441–6.
30. Cooper A, Putnam D, Planchan L, Boies S. Online sexual compulsivity: getting tangled in the net. *Sexual Addiction and Compulsivity* 1999; 6(2): 79–104.

The paper was received on April 8, 2008.

Proširene vene

Rešavam na vreme



- ekonomični
- praktični
- dostupni
- efikasni

Hepatrombin gel i **Hepatrombin mast** sprečavaju koagulaciju krvi i stvaranje krvnih ugrušaka, pomažu epitalizaciju i regeneraciju tkiva, deluju lokalno relaksirajuće i umirujuće.

Efikasan u prevenciji i terapiji oboljenja vena donjih ekstremiteta, kod bolnih uganuća i hematoma, za ublažavanje bolova, otoka i osećaja težine u nogama.

Lečenje započeti sa **Hepatrombin 50 000 IJ.** u trajanju od 5-8 dana, a u nastavku terapije i u prevenciji koristiti **Hepatrombin 30 000 IJ.**

Pre upotrebe pažljivo pročitati uputstvo. Za više informacija pitajte svog lekara ili farmaceuta. Čuvati van domašaja dece.



Successful treatment of cardiogenic shock by stenting of the left main coronary artery in acute myocardial infarction

Uspešno lečenje kardiogenog šoka uzrokovanog akutnim infarktom miokarda zbog stenozе i tromboze glavnog stabla leve koronarne arterije implantacijom stenta

Božidarka Knežević, Goran Nikolić, Siniša Dragnić, Ljilja Musić,
Aneta Bošković

Clinical Center of Montenegro, Center of Cardiology, Podgorica, Montenegro

Abstract

Introduction. Patients with non-ST elevation acute coronary syndromes (NSTEMI-ACS) are sometimes severely hemodynamically compromised. Urgent coronary angiography should be performed in these patients in percutaneous coronary intervention (PCI) centers according to the ESC NSTEMI-ACS guidelines to determine suitability for percutaneous or surgical revascularization. **Case report.** We reported a 62-year-old male with chest pain admitted to the Coronary Care Unit. ST segment depression of 2 mm in leads I, L and V4-6 was revealed at electrocardiogram. After following 6 hours the patient had chest pain and signs of cardiogenic shock despite of the therapy. Chest x-ray showed pulmonary edema. Echocardiographic examination showed dyskinetic medium and apical segments of septum. The patient underwent coronary angiography immediately which revealed 75% stenosis of the left main coronary artery with thrombus. The use of a GPIIb/III inhibitor-tirofiban and stent implantation resulted in TIMI III flow. After that the patient had no chest pain and acute heart failure subsided in the following days Echocardiography done at the fourth day from PCI showed only hypokinesis medium and apical segment of septum. The patient was discharged at day 11 from admission in a stable condition. **Conclusion.** Stenting of left main coronary artery stenosis in patients with cardiogenic shock and non-ST segment elevation acute coronary syndromes may be a life saving procedure.

Key words:

myocardial infarction; electrocardiography; coronary angiography; thrombolytic therapy; stents.

Apstrakt

Uvod. Bolesnici sa akutnim koronarnim sindromom (AKS) bez ST elevacije ponekad su teško hemodinamski kompromitovani. Takvim bolesnicima treba izvršiti urgentnu koronarnu grafiju u centrima za perkutane koronarne intervencije (PKI) prema preporukama Evropskog kardiološkog društva za AKS bez ST elevacije radi procene pogodnosti za perkutane ili hiruršku revascularizaciju. **Prikaz bolesnika.** Bolesnik, star 62 godine, sa bolom u grudima primljen je u Koronarnu jedinicu. Na EKG-u registrovana je depresija ST segmenta 2 mm u odvodima DI, aVL i V4-6. Narednih šest sati od prijema i pored terapije bolesnik je imao anginozne bolove i kliničke znake kardiogenog šoka. Na radiografiji pluća nađen je plućni edem. Ehokardiografskim ispitivanjem nađeni su diskinetični srednji i apikalni segmenti septuma. Bolesniku je odmah urađena koronarnografija koja je pokazala 75% stenozu glavnog stabla leve koronarne arterije sa trombom. Dat je inhibitor GpIIb/IIIa – tirofiban i implantiran je stent nakon čega je registrovan TIMI III (*thrombolysis in myocardial infarction*) protok. Narednih dana bolesnik je bio bez bola u grudima i bez znakova srčane insuficijencije. Ehokardiografski pregled koji je izvršen četvrtog dana od PKI pokazao je samo hipokineziju srednjeg i apikalnog segmenta septuma. Bolesnik je otpušten 11. dana u stabilnom stanju. **Zaključak.** Postavljanje stenta kod stenozе glavnog stabla leve koronarne arterije kod bolesnika sa kardiogenim šokom i akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije može biti životno spašavajuća procedura.

Ključne reči:

infarkt miokarda; elektrokardiografija; angiografija koronarnih arterija; tromboliza, terapijska; stentovi.

Introduction

Congestive heart failure (CHF) is a common complication in patients presenting with non-ST segment elevation

acute coronary syndrome (ACS) strongly associated with adverse clinical outcomes¹. There are the results which demonstrate CHF incidence of approximately 5% in these patients¹. Cardiogenic shock can occur in the setting of both

ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) and there is a high mortality and morbidity in each ². The SHOCK (Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock) studies find out that approximately 20% of all cardiogenic shock complicating are associated with NSTEMI. The data from TIMI-3B show that the incidence of left main coronary artery narrowing in patients with unstable coronary syndromes is 4 to 8% ³.

Nonrandomized studies report markedly lower mortality rates among patients who have already undergone revascularization for shock ⁴. In a cohort of 27 patients with cardiogenic shock complicating AMI, O'Neill et al. ⁵ reported an in-hospital mortality rate of 67%. The rate was dramatically reduced to 25% in patients treated with successful emergency angioplasty of the infarct-related artery.

Emergency cardiac catheterization and possible angioplasty is an instrument in saving life of patients, particularly when left main coronary artery (LMCA) stenosis is present ^{6,7}.

ADMIRAL trial was a study designed to examine the effects of abciximab on primary stenting in 300 patients with AMI. There was a significant 59% reduction at 30 days in the composite end point of death, recurrent myocardial infarction or urgent target vessel revascularization in the stent-abciximab group compared with the stent-placebo group ⁸.

Also, emergency coronary artery bypass grafting (CABG) is effective but time-consuming and carries the risk of extensive, irreversible myocardial damage ⁹. Lee et al. ¹⁰ have recently reported 1-year unprotected-LMCA PCI outcomes that are equivalent to outcomes from CABG.

One of the most commonly used methods for mechanical circulatory support is an intra-aortic balloon pump counterpulsation and is a class I recommendation from the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for management of acute myocardial infarction in the presence of cardiogenic shock ¹¹.

Case report

A 62-year old man was admitted to a Coronary Care Unit. He had typical anginal pain of 10 min duration, with back irradiation on effort and at rest a couple of days before the admittance. On admission he had more intensive and frequent chest pain. He had only one of classical risk factors for coronary artery disease – smoking. The data of personal history – by-pass grafting of both femoral artery 7 years ago. On physical examination the patient appeared generally well. Blood pressure (BP) was 115/85 mmHg. The electrocardiogram (ECG) showed ST segment depression of 2 mm in leads I, L and V4-6 (Figure 1). After the admission the patient had persistent chest pain, BP was 80/60 mmHg pulmonary edema developed (Killip grade III/IV) and diuresis stopped. Electrocardiographic changes were the same except tachycardia. On admission biomarkers were positive: creatin kinase (CK) 1825 IU/l, troponin I 110 µg/l. Other laboratory analyses were: glucose 8.2 mmol/l, urea 5.0 mmol/l, creatinine 116.2 µmol/l, cholesterol 4.8 mmol/l, HDL cholesterol 0.75 mmol/l, LDL cholesterol 3.43 mmol/l, triglycerides 1.6

mmol/l, arterial blood gases: oxygen partial pressure (pO₂) 6.86 mm Hg, oxygen saturation (sO₂) 84%, carbon dioxide partial pressure (pCO₂) 4.03 mm Hg, pH 7.38. Next day glucose was 5.2 mmol/L, AST (aspartate aminotransferase) 232.7 IU/l, ALT (alanine aminotransferase) 55.7 IU/l, C-reactive protein (CRP) 149.9 mg/l and BNP (brain natriuretic peptide) 392.8 pmol/l.



Fig. 1 – The admission electrocardiography shows ST depression of 1 mm in leads I, L V4-6

Chest x-ray showed very prominent pulmonary stasis (Figure 2). Echocardiographic finding was: end-diastolic

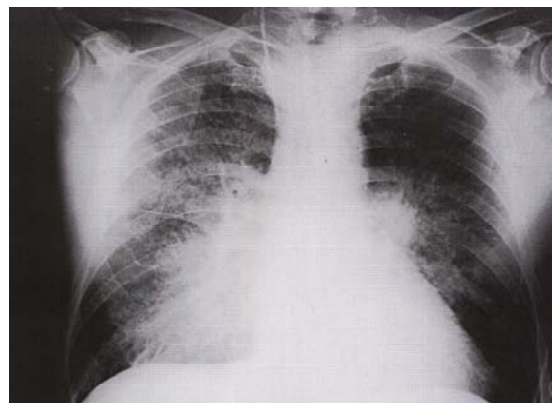


Fig. 2 – Evidence of very prominent pulmonary stasis on the admission day

diametar (EDD) 6.7 cm, end-systolic diametar (ESD) 5.5 cm, left ventricular ejection fraction (LVEF) 35% (assessed by Simson's equation), medium and apical segments of septum were dyskinetic. The patient was treated with enoxaparine, aspirin, nitrates, dopamine, furosemide, digoxin and oxygen and underwent coronary angiography 6 hours after the admission. The coronarography showed 75% stenosis of LMCA with thrombus (Figure 3). The coronary angiogram of the other coronary artery was normal. Tirofiban was given per standard protocol (17 ml bolus continued for 36 h infusion of 15 ml/h) with 600 mg of clopidogrel and thereafter direct stenting with Taxus 3,5 × 12 mm and inflated to 10 bars for 30 seconds. Subsequent coronary angiography showed TIMI III flow without residual stenosis of LMCA (Figure 4). The procedure was without complications. After

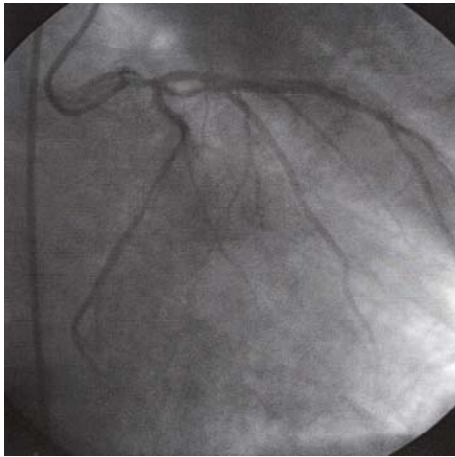


Fig. 3 – Coronary angiography revealed significant stenosis of the left main left coronary artery with thrombus (arrowhead)

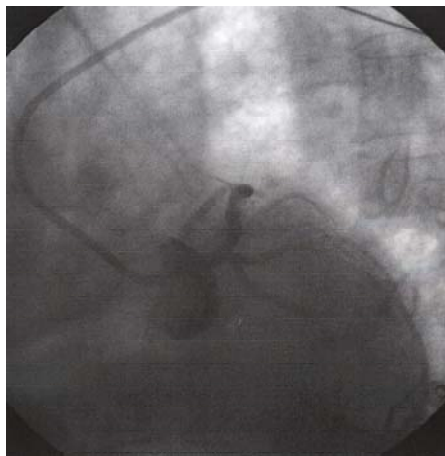


Fig. 4 – After direct stenting with Taxus normal flow to the vessel was reestablished

that the patient had no chest pain. Next days pulmonary finding was normalized, chest x-ray was also normal (Figure 5).

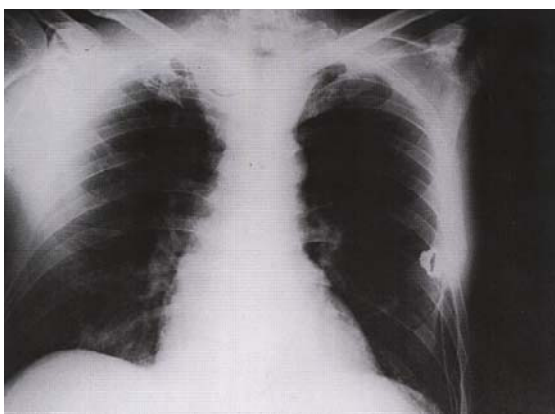


Fig. 5 – Chest X-ray four days after stenting was normal

Echocardiography finding performed after the fourth day was: EDD 5.8 cm, ESD 4.6 cm, EF 0.50 (assessed by Simson's equation) with mild hypokinesia medium and apical segments of septum (Figure 6). All valves were normal, aortic root dimension 3.5 cm, left atrial dimension 3.8 cm and

right ventricular dimension 2.5 cm (assessed by Simson's equation). At discharge ECG registered ST depression of 0.5 mm in leads I, L, V3-6 with neg. T waves (Figure 7). The patient was discharged from the hospital at day 11 in stable condition free of chest pain and other cardiac symptoms with aspirin, clopidogrel, metoprolol, simvastatine, captoprile, isosorbide-dinitrate, furosemide 40 mg, spironolactone 25 mg and potassium.

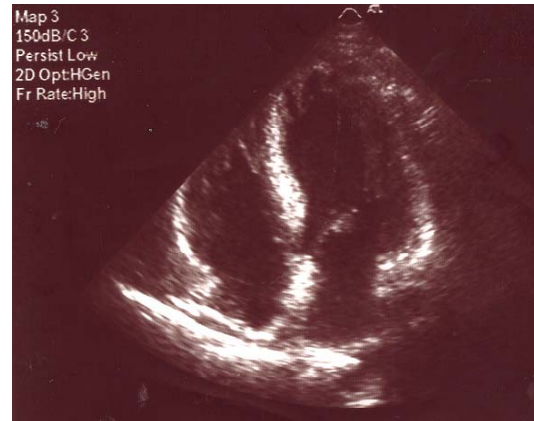


Fig. 6 – Echocardiography performed after four days showed EF 0.50 and mild hypokinesia of medium and apical segments of septum



Fig. 7 – Electrocardiography at discharge: ST depression of 0,5 mm in leads I, L, V3-6

Discussion

The patient had cardiogenic shock as the consequence of NSTEMI caused by reversible ischemia rather than myocardial ischemic necrosis demonstrated by good left ventricular ejection fraction (LVEF) after a successful and early stenting left main coronary artery (LMCA). Patients with acute heart failure due to ischemia may respond to treatment and myocardial dysfunction can return to normal when ischemia is reversible. Patients with ACS are at substantially increased risk of recurrent ischemic events and death during the acute phase (OASIS-2). There is an increased risk of heart failure development in patients with NSTEMI compared with patients with unstable angina, suggesting that myocardial cell necrosis is an important determinant for

heart failure development in patients with ACS¹. The second mechanism of heart failure, is a reversible myocardial stunning and third preexisting impairment of the left ventricular function. Heart failure (HF) in the patients with ACS on admission is associated with a marked increase in mortality rate during hospitalization (the Global Registry of Acute Coronary Events – GRACE). Invasive strategy is associated with a better outcome in NSTEMI patients at high risk and as demonstrated in TACTICS-TIMI 18 when a GP IIB/IIIa inhibitor is used¹². The ISAR-COOL (Intracoronary Stenting with Antithrombotic Regimen Cooling-off) trial randomized 410 intermediate – to high-risk patients to very early angiography and revascularization versus a delayed invasive strategy. All the patients were treated with intensive medical therapy that included aspirin, heparin, clopidogrel (600 mg loading dose), and the intravenous GP IIB/IIIa receptor inhibitor tirofiban. A very early invasive strategy was associated with significantly better outcome at 30 days.

Therapy of ischemia relieves not only symptoms but also prevent and attenuate ventricular remodeling and progression of HF thereby improving prognosis¹³. In NSTEMI there exists nontransmural myocardial ischemia and enzyme rise is associated with myocardial necrosis. Echocardiography may demonstrate myocardial ischaemia and possible myocardial salvage after angioplasty. In LE MANS study the patients with LMCA treated PCI had improved significantly LVEF in comparison with the CABG group at 1 year¹⁴.

Cardiac troponins are the preferred markers because of their diagnostic and risk stratification purposes and in most cases their rise has been shown to be associated with bad outcome¹⁵. C-reactive protein may be useful in prediction of the long term prognosis¹⁶.

In patients with unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction, high levels of BNP is accompanied by a two-to threefold greater risk of death and with the occurrence of subsequent heart failure, also¹⁷.

Coronary artery bypass surgery (CABG) has been considered the therapy of choice for patients with unprotected LMCA stenoses¹⁸. The favorable Veterans Administration surgical trial and poor initial angioplasty results in patients

with LMCA stenoses have made coronary artery bypass surgery (CABG) the accepted therapy of choice for patients with LMCA stenosis and a gold standard. However, elective angioplasty and stenting of the left main coronary artery in selected patients was associated with a high immediate success rate¹⁸. Conventional LM coronary artery angioplasty due to mortality which was 65% at 20 months has been restricted to patients for whom surgery is a high-risk procedure and to those who need urgent treatment¹⁸. Our patient was severely hemodynamically compromised and prompt revascularization by means of LMCA stenting was a turning point in saving his life. Also, previous studies have demonstrated low in-hospital complication rates with unprotected LM stenting. However, in the study which determined long term clinical outcomes in patients with ostial or bifurcation LM stenting adverse events (myocardial infarction, sudden death) occurred during the follow-up period (mean 28 mos) in both groups with equal frequency. The two-year outcomes of the patients with unprotected LM stenosis who were treated with drug-eluting stent (DES) compared with those treated with bare-metal stent (BMS) were evaluated and showed lower incidences of cardiac death and stent thrombosis in DES groups. The results at 1-year of retrospective analysis which was performed to adjust for the differences between the patients with LM stenosis treated with DES implantation or coronary artery bypass grafting (CABG) did not reveal the differences in the occurrence of major adverse cardiac and cerebrovascular event¹⁹. In the study of unprotected LM stenting versus bypass surgery (LE MANS study) the patients with LM stenosis treated with percutaneous coronary intervention had favorable early outcomes in comparison with patients treated with CABG¹⁴.

Conclusion

The introduction of stents has increased the number of indications for LM coronary artery angioplasty making this procedure safe and effective in selected patients.

Aggressive and immediate treatment by angioplasty and stenting an unprotected left main coronary artery stenosis may be effective in the patients with NSTEMI and heart failure.

R E F E R E N C E S

1. Mehta SR, Eikelboom JW, Demers C, Maggioni AP, Commerford PJ, Yusuf S. Congestive heart failure complicating non-ST segment elevation acute coronary syndrome: incidence, predictors, and clinical outcomes. *Can J Physiol Pharmacol* 2005; 83(1): 98–103.
2. King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation* 2008; 117(2): 261–95.
3. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994; 89(4): 1545–56.
4. Lee L, Bates ER, Pitt B, Walton JA, Laufer N, O'Neill WW. Percutaneous transluminal coronary angioplasty improves survival in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation* 1988; 78(6): 1345–51.
5. O'Neill WW, Topol EJ, Fung A, Bourdillon PD, Nicklas JM, Walton J, et al. Coronary angioplasty as therapy for acute myocardial infarction: University of Michigan experience. *Circulation* 1987; 76(2 Pt 2): II79–87.
6. Weber F, Placke J, Birken T, Nienaber ChA. Primary stenting of thrombotic occluded main coronary artery in cardiogenic shock. *Z Kardiol* 2002; 91(2): 182–6. (German)
7. Yip HK, Wu CJ, Hsieh KY, Yeh KH, Fu M. Primary stenting of the left main coronary artery in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: case report. *Changcheng Yi Xue Za Zhi* 1999; 22(3): 474–80.

8. *Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, et al.* Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-up. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344(25): 1895–903.
9. *Abuzabra MM, Mesa A, Treisman B.* Unprotected left main coronary artery intervention for acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Tex Heart Inst J* 2007; 34(4): 479–84.
10. *Lee MS, Kapoor N, Jamal F, Czer L, Aragon J, Forrester J, et al.* Comparison of coronary artery bypass surgery with percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(4): 864–70.
11. *Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al.* ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(3): E1–E211.
12. *Morrow DA, Antman EM, Snapinn SM, McCabe CH, Theroux P, Braunwald E.* An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes. Application of the TIMI Risk Score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS. *Eur Heart J* 2002; 23(3): 223–9.
13. *Chatterjee K.* Congestive heart failure: what should be the initial therapy and why? *Am J Cardiovasc Drugs* 2002; 2(1): 1–6.
14. *Buszman PE, Kiesz SR, Bochenek A, Peszek-Przybyla E, Szkróbka I, Debinski M, et al.* Acute and late outcomes of unprotected left main stenting in comparison with surgical revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(5): 538–45.
15. *Berroëta C, Provenchère S, Mongredien A, Lasocki S, Benessiano J, Deboux M, et al.* The use of cardiac troponins (I or T) measurement in cardiology and various clinical settings. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006; 25(10): 1053–63. (French)
16. *Tanaka H, Tsurumi Y, Kasanuki H.* Prognostic value of C-reactive protein and troponin T level in patients with unstable angina pectoris. *J Cardiol* 2006; 47(4): 173–9. (Japanese)
17. *Bazžino O, Fuselli JJ, Botto F, Perez De Arenaza D, Bahit C, Dadone J, et al.* Relative value of N-terminal probrain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004; 25(10): 859–66.
18. *Martí V, Planas F, Cotes C, García J, Guiteras P, López L, et al.* Immediate and long-term outcome after angioplasty with stenting of the left main coronary artery. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(11): 1029–34. (Spanish)
19. *Chieffo A, Morici N, Maisano F, Bonizzoni E, Cosgrave J, Montorfano M, et al.* Percutaneous treatment with drug-eluting stent implantation versus bypass surgery for unprotected left main stenosis: a single-center experience. *Circulation* 2006; 113(21): 2542–7.

The paper was received on February 21, 2008.



ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

ВОЈНОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЈА

Црнотравска 17, 11040 Београд, Србија

Тел/факс: +381 11 2669689

vmaini1@eunet.yu

vmaini2@eunet.yu

Позив на рекламирање у 2008. години

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

Часопис „Војносанитетски преглед“, званични орган лекара и фармацеута Војске Србије, научно-стручног је карактера и објављује радове из свих области биомедицине и фармације. Радове равноправно објављују стручњаци из војних и цивилних установа и из иностранства. Штампана се на српском и енглеском језику. Часопис излази већ 75 година, а непрекидно од 1944. године до сада. Једини је часопис у земљи који излази месечно (12 бројева), на око 100 страна А4 формата, а повремено се објављују и тематски додаци (суплементи). Путем размене или претплате ВСП се шаље у 23 земље света. Радове објављене у ВСП-у индексирају: *Science Citation Index Expanded (SCIE)*, *Journal Citation Reports/Science Edition*, *Index Medicus (Medline)*, *Excerpta Medica (EMBASE)*, *EBSCO* (преко ове базе ВСП је *on line* доступан од 2002. године у *pdf* формату) и *Biomedicina Serbica*.

Цене реклама и огласа у часопису „Војносанитетски преглед“ у 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



Fournier's gangrene

Fournierova gangrena

Novak Milović*, Vladimir Bančević†, Zoran Čampara*,
Branko Košević*, Uroš Zoranović‡

Military Medical Academy, *Urology Clinic, †Department of urology diagnostics,
‡Clinic of vascular surgery, Belgrade

Abstract

Background. Fournier's gangrene (FG) represents a necrotizing infection of the skin and subcutaneous soft tissue of the external genitalia and perineum. It arises as a result of propagation of anorectal, urogenital and skin infections. The principles of treatment include improving general condition of a patient, debridement of wound, excision of necrotic tissue, combined antibiotic therapy, hyperbaric oxygen therapy and reconstructive procedures. It is a rare but very serious condition which regardless to aggressive treatment can lead to a lethal outcome in up to 20–30% of patients. **Case report.** Since the year 2000 we have treated six patients with FG. We presented the course and positive treatment outcome in a 65-year-old male patient with numerous comorbid conditions, nonregulated insulin-dependent diabetes, hypertension, previous myocardial infarction, chronic viral hepatitis and thrombocytopenia, rehabilitation was complicated with heart failure, atrial fibrillation and pulmonary thromboembolism. The treatment consisted of two extensive debridement of the wound with removing necrotic tissue, drainage, consolidation of state of health, correction of his blood sugar levels and thrombocytopenia, antimycotic and combination of three antibiotics and hyperbaric oxygen therapy. In two delayed surgical procedures reconstruction of a large defect of the urethra was performed. **Conclusion.** A patient with numerous and serious comorbid conditions with FG could recover as a result of teamwork of urologists, infective medicine specialists, cardiologists, endocrinologist, vascular and plastic surgeons.

Key words:

fournier gangrene; diagnosis; comorbidity; therapeutics; urologic surgical procedures; hyperbaric oxygenation; treatment outcome.

Apstrakt

Uvod. Fournierova gangrena (FG) predstavlja nekrotizujuću infekciju kože i potkožnog mekog tkiva spoljašnjih genitalija i perineuma. Nastaje kao posledica širenja anorektalnih, urogenitalnih ili kožnih infekcija. Princip lečenja FG podrazumeva stabilizaciju opšteg stanja bolesnika, debridman rane, odstranjivanje nekrotičnih promena, kombinovanu antibiotsku terapiju, oksigenoterapiju i eventualne rekonstruktivne zahvate. Ovo je veoma retko, ali veoma ozbiljno stanje koje uprkos agresivnoj terapiji, dovodi do letalnog ishoda kod 20–30% obolelih. **Prikaz bolesnika.** U našoj ustanovi od 2000. godine lečeno je šest bolesnika sa FG. Prikazujemo tok i pozitivan ishod lečenja muškarca, starog 65 godina, sa brojnim komorbidnim stanjima: neregulisanim dijabetesom zavisnim od insulina, hipertenzijom, ranijim infarktom miokarda, hroničnom infekcijom virusom hepatitisa i trombocitopenijom čiji se oporavak komplikovao srčanom dekompenzacijom, atrijskom fibrilacijom i plućnom tromboembolijom. Lečen je primenom dva opsežna debridmana rane uz uklanjanje nekrotičnih površina, drenaža, stabilizacija opšteg stanja, korekcija glikemije i trombocitopenije, antimikotičkom i trojnom antibiotskom terapijom i hiperbaričnom oksigenacijom. U dve odložene hirurške procedure učinjena je rekonstrukcija velikog nedostajućeg dela uretre. **Zaključak.** Bolesnik sa brojnim i ozbiljnim komorbidnim stanjima, oboleo od FG može se izlečiti timskim radom urologa, infektologa, endokrinologa, kardiologa, vaskularnog i plastičnog hirurga.

Ključne reči:

fournierova gangrena; dijagnoza; komorbiditet; lečenje; hirurgija, urološka, procedure; hiperbarička oksigenacija; lečenje, ishod.

Introduction

Fournier's gangrene (FG) represents a necrotizing infection of the skin and subcutaneous soft tissue of the external genitalia and perineum^{1,2}. In 1764 Baurienne first described this condition, but in 1883 Jean Alfred Fournier defined it as an idiopathic, rapidly fulminating infection in pre-

viously healthy young patients and pointed out the known predisposing factors for development of this type of gangrene¹. In 11 patients, Wilson described FG as a type of necrotizing fasciitis which involves superficial and deep fascia of the perineum and surrounding structures¹. In 1920, Melney first proposed surgical treatment for this type of gangrene³. In the Medline data base about 600 reported cases

with FG till 1996, and less than 2000 cases till today have been cited. Mortality rate for FG is 4–67% in the reported series, and most authors reported 20–30%^{1,3}.

Fournier's gangrene arises as a result of propagation of anorectal, urogenital and skin infections. Propagation from the anorectum is a result of injury or complication of malignancy of this region, inflammation of perineal glands, diverticulitis or appendicitis, perianal fistulas, hemorrhoid etc. Urogenital causes of FG are inflammation of bulbourethral glands, urethral injuries, urinary tract infection etc. A special group consists of iatrogenic and noniatrogenic injuries of the perineum. Skin infections of this region initially start as suppurative hydroadenitis, ulceration of the scrotum, result of trauma, complications of surgical procedures or intentional trauma (popping or piercing). Beside these entrance sites for infection, predisposing factors for FG are leukemia, Crohn's disease and human immunodeficiency virus (HIV) infection. Diabetes mellitus, obesity, liver cirrhosis, vascular disease of the pelvis minor, malignancies, alcoholism, intravenous drug abuse and a prolonged use of steroids are recognized as comorbid conditions which compromise the immune system and are included in predisposing conditions for FG. This fulminant and life-threatening infection develops when the balance of the immune system of the host is compromised by these comorbid conditions in the presence of virulent bacterial strains^{1,3,4}.

Case report

A patient, 65-year-old, was admitted in the Military Medical Academy in November 2002 complaining of a pain-

lesions near the root of the penis and the lower part of the right hemiscrotum covering about 1/3 of the hemiscrotum (Figure 1). The prostate was impossible to palpate due to



Fig. 1 – Necrotic lesions on the scrotum at the time of admittance

very intensive pain that the patient had during digitorectal examination. At the time of admittance he was febrile (38 °C), pale, in a very serious condition. Laboratory findings were full blood count (FBC): leukocytes 17.9×10^9 , thrombocytes 59×10^9 , glucose 26.4 mmol/l. In the urine culture *Morganella morganii* was later isolated in a significant number. Immediate debridement of necrotic lesions of the scrotum and inguinal regions bilaterally was performed with lavage and drainage with multiple ripped drains and the testes were dislocated under the skin of both inguinal regions. Because the severity of the necrosis most of the penile and scrotal skin was removed (Figures 2). During catheteri-

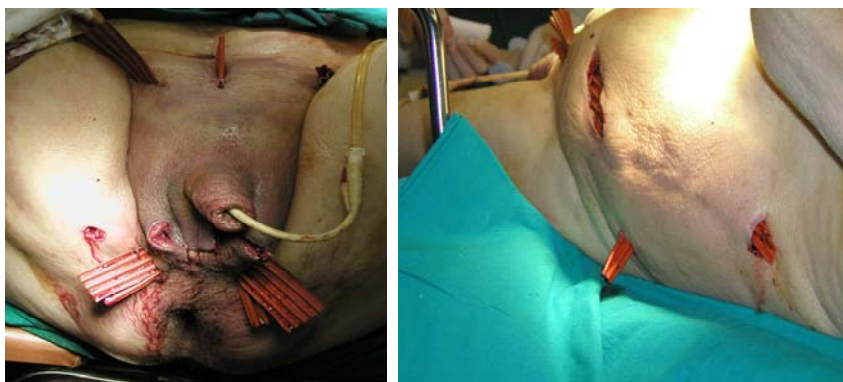


Fig. 2 – After necrectomia and debridement of the wound

ful, erythematous and swollen scrotum. Previously he had episodes of frequent urination up to twenty times per day, followed by irritation in the urethra and a feeling of inadequate emptying of the bladder and high temperature, up to 39 °C. He was an insulin-dependent diabetic patient for over twenty years and in the year 2 000 he had an acute myocardial infarction. He was hepatitis C virus positive, had high blood pressure with leukocytosis and thrombocytopenia. In the inguinal region there were palpable bilateral enlarged lymph nodes up to 2 cm. The penis was swollen, livid and the foreskin could not be retracted over the glans. The scrotum was also swollen, livid with two charcoal grey necrotic

zation, before the operation the stricture of the bulbar urethra was identified, after catheterization with a rigid Tiemann tip catheter a periurethral abscess at the level of the stricture was drained. We evacuated 800 ml of clear yellow residual urine. Immediately after the hospitalization and prior to the surgical procedure a combination of three *iv* antibiotics (ceftazidime, metronidazole and amikacin) were introduced. Five days after the primary surgical procedure a necrectomia of devitalized skin was preformed. The immediate postoperative period was complicated by atrial fibrillation, pulmonary thromboembolism and acute heart failure. For this reason, he was under conservative treatment for five days in the Emergency

Clinic for Internal Diseases, Military Medical Academy. The patient was under constant supervision of the urologist, endocrinologist and cardiologist. Besides antibiotics he received antimycotic therapy (fluconazole) and *iv* substitution of liquid, albumin and plasma. His therapy with diuretics, anticoagulants, sedatives and cardiotonics was continued. His blood glucose levels were controlled daily with the correction of his insulin doses. His dressing was changed 3–5 times a day with debridement of the wound. He was isolated.

tula occurred again, this time in the penoscrotal region. Twelve months after the primary reconstruction of the urethra, we performed a second one. We found a defect in the posterior wall of the urethra in the length of about 7 cm from the penoscrotal region and up to 4 cm from the external meatus (Figures 3). After the use of on lay urethroplasty cum inner tight flap (Figures 4), and the urine removal from the bladder with a cystostomy catheter, the urethra defect normalized, and the patient was recovered fully.

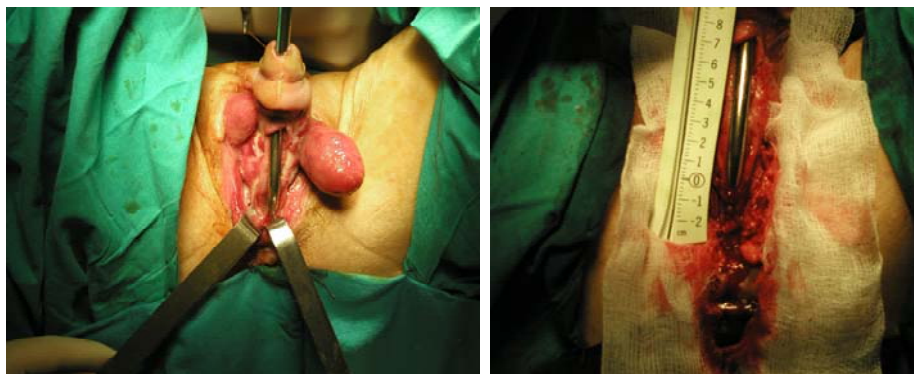


Fig. 3 – The urethra defect in the length of 7 cm that was reconstructed 12 months after the primary reconstruction



Fig. 4 – On lay urethroplasty cum inner tight flap

At least once a week laboratory results and swabs of the wound were taken with the correction of his therapy. Eight days after the initial surgical intervention the swab was positive for *Echerichia coli* and *Acinobacter* species and the hemoculture showed the presence of coagulase negative and gold *Staphylococcus*. The antibiotics were changed due to these results and with consultation of the infective medicine specialists. During the first hospital stay that lasted 58 days and when the patient became stable and the wound status improved, we treated him with hyperbaric oxygen therapy (HBO) in ten 60-minute sessions under the pressure of 2 atmospheres absolutes (2 ATA).

After five months of primary surgery the patient got a fistula on the midpart of the penile urethra, about 4 cm from the external meatus, through which the entire urine passed during urination. Six months after the fistula had appeared, we performed a reconstruction of the penile urethra by the transposition of the prepuce, but the graft failed and the fis-

Discussion

Even today Fournier's gangrene represents a rare but a very serious disease with a high mortality rate. The pathophysiological theories on the development of Fournier's gangrene include the necrosis of the superficial and deep fascia, fibrinous coagulation in the hole of the nutritive arterioles and the infiltration of the polymorphonuclears. Anaerobic organisms can give rise to the production of gas¹. The most common causes of Fournier's gangrene are *Streptococcus* species, *Staphylococcus* species, *Enterobacteriaceae* species, *Bacteroides* and anaerobic bacteria and fungus^{1,3}. Nowadays, it is assumed that Fournier's gangrene occurs as a result of polymicrobial infection, where microorganisms synergistically produce enzymes that bring to a rapid spreading of infection.

The clinical signs and symptoms of Fournier's gangrene involve the presence of intensive pain, redness and the swelling of the affected parts of the cutis and subcutis, genital and

perianal region usually followed by a high body temperature. The skin changes go through all of the phases of the necrosis development with a possible purulent secretion from the wound. Infection can spread between the Scarpa's fascia and the fascia from the external abdomen muscles, up to the clavicles. Subskin crepitations are possible. Systemic symptoms and signs of the disease are high body temperatures, shivering, till the development of septic shock¹. A great number of patients that suffer from Fournier's gangrene have diabetes, which is explained by the changes at micro-level in blood vessels (diabetic microangiopathy)⁵. On the other hand, diabetics have a lower phagocyte activity and a neutrophils dysfunction exists, which helps the infection to spread⁶.

The principles of Fournier's gangrene treatment consist of stabilization of a patient, parenteral usage of wide specter antibiotics and an early and aggressive surgical intervention, and after that hyperbaric oxygenation if it's possible⁷. Prognosis mostly depends on how timely the diagnosis is made and the treatment started⁸. An initial antibiotic triple therapy is suggested, so that the specter of gram-positive, gram-negative and anaerobic bacteria is covered³. The radically achieved debridement of the affected surfaces is done without delay, because the untreated gangrene spreads with the speed of 3 cm/h until it reaches the supraclavicular fossa⁹. The surgical treatment consists, besides the removal of necrotic masses and drainage of rinsing and removing of urine through the urethral or cystostomy catheter. In 2001, Kovacs et al.¹⁰ published a series in which they recognized a better treatment result *via* vacuum-assisted closure (VAC) of the wound. Many urologists consider VAC procedure as a part of standard treatment. The term HBO treatment implies breathing 100% of oxygen with the pressure higher than the atmosphere pressure, in a specially designed chamber¹¹. This therapy brings to an improvement of the perfusion of ischemic tissue, improved oxygen supply, neovascularization and it also has an antimicrobial effect which is related to anaerobic bacteria¹². In the available literature there is no reference to larger series of patients with

Fournier's gangrene treated with HBO. Pizzorno et al.¹³ described in their study on Fournier's gangrene the treatment of 11 patients via HBO, without mortal outcomes. Korhonen et al.¹⁴ showed in the study involving 33 patients the positive effects of HBO in the treatment of Fournier's gangrene, concluding that this method of the treatment allows the tissue preservation and the decrease of the mortality rate. On the other hand, there are studies that have not proved the advantage of HBO usage in the treatment of Fournier's gangrene¹⁵.

In the Urology Clinic, Medical Military Academy, Belgrade, six patients with FG have been hospitalized since the year 2000. Here we reported, to our opinion, the most interesting case due to enormous comorbidity, bad condition of the patient's and defects on the urethra that requested reconstructive procedures also done in the field of diabetic microangiopathy and secondary thrombocytopeny, and even so the used method of treatment gave excellent results. We think that HBO treatment had excellent outcome in this patient because he also had FG diabetic microangiopathy and prior pulmonary thromboembolism and myocardial infarction. The first hospitalization lasted 58 days because shortly after the primary surgery heart failure, atrial fibrillation and pulmonary thromboembolism occurred. After we overcame these vital threatened disorders, the patient took HBO treatment three times per week, in ten times. This HBO treatment was also done in the first hospitalization. Both times the delayed urethral reconstruction was caused by bad health of the patient and numerous comorbidities, which were the reasons for preoperative internal management and therapy to need a longer time period.

Conclusion

A patient with numerous and serious comorbid conditions with FG could recover as a result of a teamwork of urologists, infective medicine specialists, cardiologists, endocrinologist, vascular and plastic surgeons.

R E F E R E N C E S

1. Santora T, Rukstalis D. Fournier Gangrene. Available from: <http://www.emedicine.com/med/topis2814.htm>
2. Eke N. Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. *Br J Surg* 2000; 87(6): 718–28.
3. Norton KS, Johnson LW, Perry T, Perry KH, Sehon JK, Zibari GB. Management of Fournier's gangrene: an eleven year retrospective analysis of early recognition, diagnosis, and treatment. *Am Surg* 2002; 68(8): 709–13.
4. Romics I. Fournier's disease-an elusive disorder: *European Urology Today* 2007; 19: 20.
5. Baskin LS, Carroll PR, Cattolica EV, McAninch JW. Necrotising soft tissue infections of the perineum and genitalia. *Bacteriology, treatment and risk assessment*. *Br J Urol* 1990; 65(5): 524–9.
6. Huber P Jr, Kissack AS, Simonton CT. Necrotizing soft-tissue infection from rectal abscess. *Dis Colon Rectum* 1983; 26(8): 507–11.
7. Nikolić J. Diseases of penis. In: *Genital Surgical procedures*, 2nd ed. Beograd: Radunić; 2000. p. 215–7. (Serbian)
8. Yanar H, Taviloglu K, Ertekin C, Guloglu R, Zorba U, Cabiglu N, et al. Fournier's gangrene: risk factors and strategies for management. *World J Surg* 2006; 30(9): 1750–4.
9. Laucks SS 2nd. Fournier's gangrene. *Surg Clin North Am* 1994; 74(6): 1339–52.
10. Kovacs LH, Kloepfel M, Papadopoulos NA, Reeker W, Biemer E. Necrotizing fasciitis. *Ann Plast Surg* 2001; 47(6): 680–2.
11. Camporesi EM, editor. *Hyperbaric oxygen therapy: a comitee report*. Kensington: Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS); 1996.
12. Zoranović U. Determination of the effects of hyperbaric oxygenation in the treatment of the chronic occlusive low leg arterial diseases using ^{99m}Tc perfusion radionuclide imaging [thesis]. Belgrade: Military Medical Academy; 2006. (Serbian)
13. Pizzorno R, Bonini F, Donelli A, Stubinski R, Medica M, Carmignani G. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of Fournier's disease in 11 male patients. *J Urol* 1997; 158(3 Pt 1): 837–40.
14. Korhonen K, Hirn M, Niinikoski J. Hyperbaric oxygen in the treatment of Fournier's gangrene. *Eur J Surg* 1998; 164(4): 251–5.
15. Mindrup SR, Kealey GP, Fallon B. Hyperbaric oxygen for the treatment of Fournier's gangrene. *J Urol* 2005; 173(6): 1975–7.

The paper was received on May 9, 2008.



Inflamatorni miofibroblastni tumor larinksa

Inflammatory myofibroblastic tumor of the larynx

Žaklina Mijović*, Dragan Mihailović*, Miloš Kostov†

Medicinski fakultet, *Institut za patologiju, Niš;
Vojna bolnica, †Odsek za patološku anatomiju, Niš

Apstrakt

Uvod/Cilj. Inflamatorni miofibroblastni tumor (IMT) larinksa retka je ivična (*bordeline*) lezija sastavljena od miofibroblastnih i inflamatornih ćelija. **Prikaz bolesnika.** Prikazan je bolesnik starosti 77 godina, sa promuklošću u trajanju od oko tri meseca. Laringoskopski je uočen polipoidni tumor koji je polazio sa prednje komisure i spuštao se u glotis. Makroskopski, tumor je bio ovalni, beličasti nodus, promera 22 × 15 mm, čvrste konzistencije. Histološki, lezija se sastojala od ćelija vretenastog do zvezdastog oblika koje su bile grupisane u snopove i storiformna područja i inflamatornih ćelija: limfocita, histiocita, plazmocita i neutrofila. Stroma je bila fibromiksoidna i kolagena. Imunohistohemijski, tumorske ćelije su pokazivale jako pozitivnu reakciju na aktin i vimentin, a negativnu na citokeratin, CD34, S100 i dezmin. Proliferacija ćelija (Ki67) iznosila je manje od 10%. **Zaključak.** Inflamatorni miofibroblastni tumor može se zameniti malignitetom, pa je diferencijalna dijagnoza teška bez imunohistohemijskih ispitivanja. Prepoznavanje ovog retkog entiteta je od presudnog značaja da bi se izbeglo nepotrebno agresivno lečenje.

Ključne reči:

larinksa, neoplazme; mišići, neoplazme; zapaljenje; imunohistohemija; hirurgija, otorinolaringološka, procedure.

Abstract

Background/Aim. Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) of the larynx is a rare borderline lesion composed of myofibroblastic and inflammatory cells. **Case report.** We presented a case of 77-year-old male with hoarseness for about three months. Laryngoscopy showed a polypoid tumor originated from the anterior commissure with glottic projection. Grossly, the tumor was 22 × 15 mm, whitish, oval nodus with firm consistency. Histologically, the lesion was composed of spindled to stellate cells arranged in a fascicular to storiform pattern and inflammatory cells: lymphocytes, histiocytes, plasma cells and neutrophils. The stroma was fibromyxoid and collagenous. Immunohistochemically, tumor cells showed strong positivity for actin and vimentin and negativity for cytokeratin, CD34, S100 and desmin. The proliferation (Ki67) was less than 10%. **Conclusion.** Inflammatory myofibroblastic tumor may be mistaken as a malignancy and the differential diagnosis can be difficult without immunohistochemistry. It is critical to recognize this uncommon entity to avoid unnecessary aggressive treatment.

Key words:

laryngeal neoplasms; neoplasms muscle tissue; inflammation; immunohistochemistry; otorhinolaryngologic surgical procedures.

Uvod

Inflamatorni miofibroblastni tumor (IMT), ivična (*bordeline*) lezija sastavljena od miofibroblastnih i inflamatornih ćelija, je entitet novijeg datuma ranije poznat po sinonimima inflamatorni pseudotumor, plazma-ćelijski granulom, pseudosarkomatozna lezija i dr.^{1,2} Iako se prvobitno smatralo da je to reaktivna pseudotumorska lezija, pojava recidiva i udaljenih metastaza ukazale su da je IMT neoplazma intermedijarnog ili *low grade* malignog potencijala. Citogenetskim ispitivanjima kod nekih tumora otkriven je rearanžman ALK (*anaplastic large cell lymphoma kinase*) gena na hromozomu

2 u regionu p21-23 i aktivacija ALK proteina, što potvrđuje klonsko, neoplastično poreklo IMT^{1,3}.

Inflamatorni miofibroblastni tumor javlja se u mekom tkivu i unutrašnjim organima dece i odraslih osoba. Često se sreće u plućima, a od ekstrapulmonalnih lokalizacija u urogenitalnom traktu, abdomenu i mozgu, dok je u oblasti glave i vrata redak³⁻⁵. Na osnovu malog broja slučajeva opisanih u literaturi, larinksa nije tipično mesto za pojavu ovog tumora. Inflamatorni miofibroblastni tumor larinksa ima nepredvidiv biološki potencijal sa mogućim lokalnim recidivom. Međutim, značaj ove lezije je u tome što može stvoriti sumnju da se radi o malignom tumoru.

Prikazujemo redak slučaj IMT larinksa koji zbog heterogene morfologije može predstavljati značajan diferencijalno-dijagnostički problem.

Prikaz bolesnika

Bolesnik muškog pola, starosti 77 godina, penzionisani radnik u duvanskoj industriji, primljen je na ORL kliniku Kliničkog centra u Nišu zbog promuklosti u trajanju od oko 3 meseca, radi daljeg ispitivanja i lečenja. Prethodno je hospitalno lečen u lokalnom zdravstvenom centru, gde je načinjena biopsija tumora larinksa. Patohistološki, nađena je displazija obložnog epitela srednjeg stepena sa atipičnim ćelijama koje prožimaju stromu (verovatno periferija malignog tumora) i predložena je ponovna biopsija tumora.

Bolesnik je pušio 50 godina po 20 cigareta dnevno i umereno konzumirao alkohol. Bolovao je od arterijske hipertenzije, hroničnog bronhitisa i gastritisa.

Indirektnom laringoskopijom uočen je tumefakt koji je polazio sa prednje komisure i spuštao se u glotis, uz očuvanu pokretljivost glasnica. Nije bilo uvećanih limfnih nodusa u oblasti vrata. Načinjena je traheotomija, laringofisura i ekscizija promene u celosti koja je poslata na patohistološku analizu. Osam meseci nakon hirurškog lečenja bolesnik je bio bez simptoma.

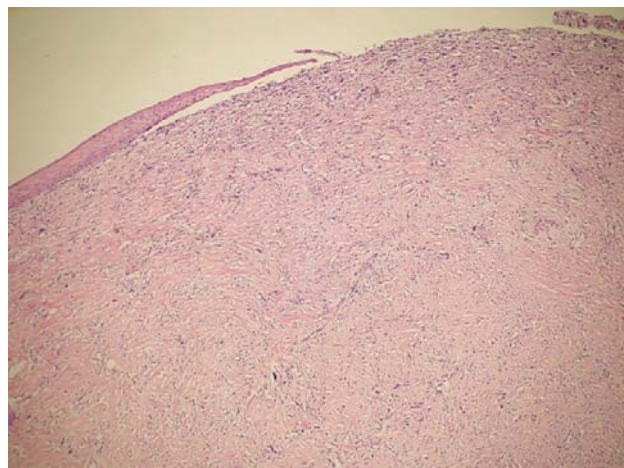
Makroskopskim pregledom, dostavljeni tumefakt bio je polipoidna formacija, ovalnog oblika, promera 22×15 mm, beličaste boje, homogenog izgleda i srednje čvrste konzistencije.

Iseći tumorskog tkiva su fiksirani u 10% pufisanom, neutralnom formalinu, kalupljeni u parafinu, sečeni mikrotomom na rezove debljine 4–5 μ m bojeni standardnom hematoksin-eozilin (HE) i histohemijom AB-PAS metodom.

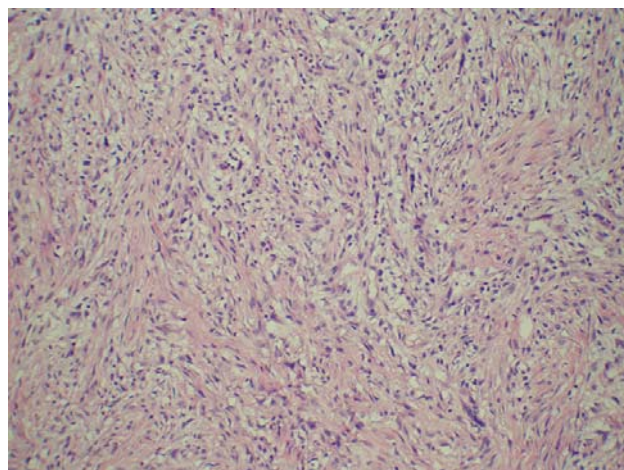
Nakon demaskiranja antigena u mikrotalasnoj pećnici, u citratnom puferu (S 1699), reprezentativni preseki tumorskog tkiva tretirani su odgovarajućim antitelom. Korišćena su komercijalna primarna antitela: *alpha smooth muscle* aktin (N 1584, klon 1A4), vimentin (N 1583, klon Vim 3B4), desmin (N 1538, klon DE-R-11), citokeratin (M 3515, klon AE1/AE3), CD34 (N 1632, klon QBEnd 10), S100 (N 1573, poliklonalno antitelo) i Ki67 (N 1633, klon MIB-1). U imunohistohemijskoj proceduri korišćena je streptavidin-biotin tehnika LSAB (KO673), a reakcija boje razvijena je pomoću DABa, kao supstrata hromogena. Sva antitela bila su proizvod kompanije Dako Cytomation i korišćena su u već pripremljenom razblaženju, osim citokeratina čije je korišćeno razblaženje bilo 1:50. Preparati su kontrastirani Mayerovim hematoksilinom.

Histološki, polipoidna neinkapsulisana lezija bila je sastavljena od ćelija koje su bile grupisane u snopove i stori-formna područja (slika 1). Stromu je bila dobro vaskularizovana sa manjim krvnim sudovima, fibromiksoidna, a delom kolagena. U tumoru je bio prisutan infiltrat od hroničnih zapaljenjskih ćelija, prvenstveno limfocita, zatim plazmocita i histiocita, a neutrofilni su bili prisutni uglavnom u superficialnim delovima (slika 2). Tumorske ćelije bile su polimorfne od izduženog, vretenastog do zvezdastog oblika (slika 3). Fokalno je bio izražen blagi nuklearni pleomorfizam, mitot-

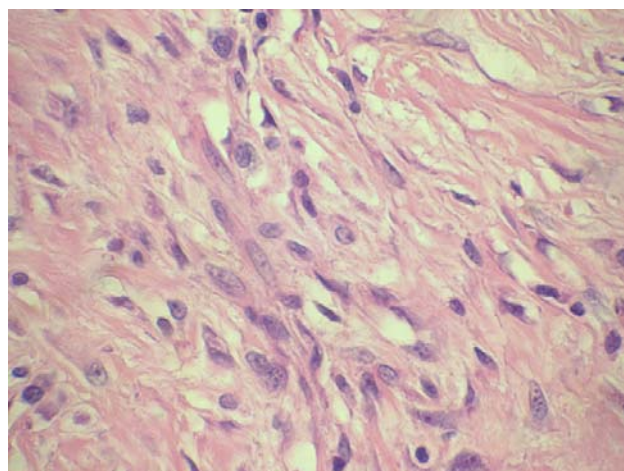
ski indeks je bio nizak, a patološke mitoze nisu uočene. Površinski epitel većinom je bio intaktan, delom i ulcerisan, fokalno sa reaktivnom atipijom. Nije uočen infiltrativni rast tumora niti, nekroza. Histohemijom reakcija na mucine AB-PAS metodom bila je negativna.



Sl. 1 – Polipoidni izgled inflamatornog miofibroblastnog tumora sa fascikularnim i storiformnim načinom rasta (HE, $\times 40$)

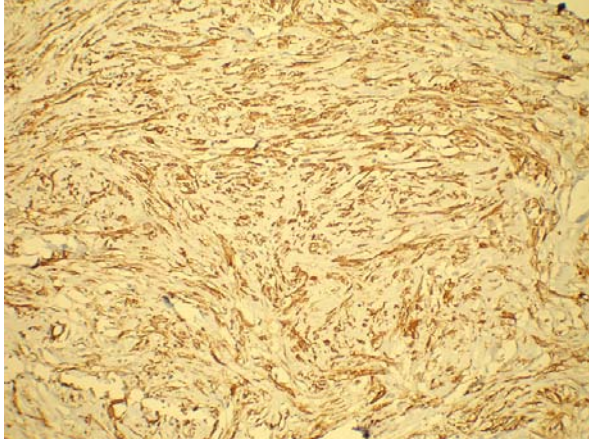


Sl. 2 – Miofibroblasti i hronični zapaljenjski infiltrat u inflamatornom miofibroblastnom tumoru (HE, $\times 100$)

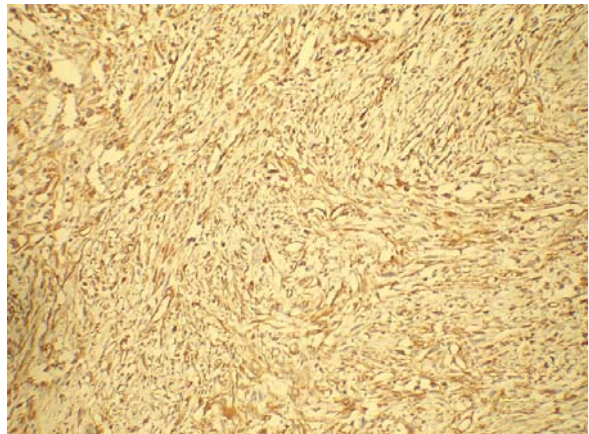


Sl. 3 – Izgled miofibroblasta u inflamatornom miofibroblastnom tumoru (HE, $\times 400$)

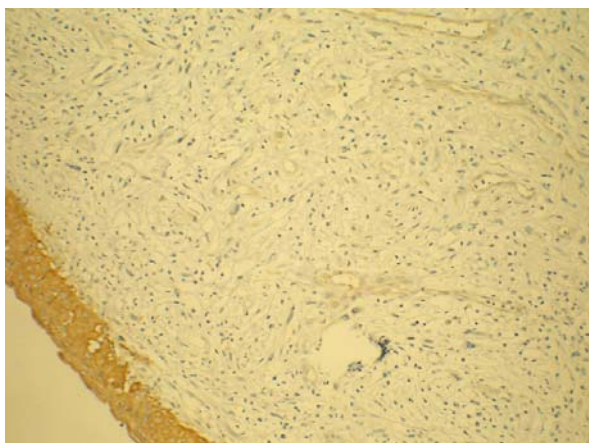
Imunohistochemijski, tumorske ćelije pokazivale su jako pozitivnu reakciju na aktin i vimentin (slike 4 i 5). Reakcija na citokeratin bila je negativna u tumoru, a pozitivna u površinskom obložnom epitelu (slika 6). Reakcija na CD34 bila je negativna u tumorskim, a pozitivna u endotelnim ćelijama (slika 7). Reakcije na S100 i dezmin bile su negativne. Proliferacija ćelija, reakcijom sa Ki67, iznosila je manje od 10% (slika 8).



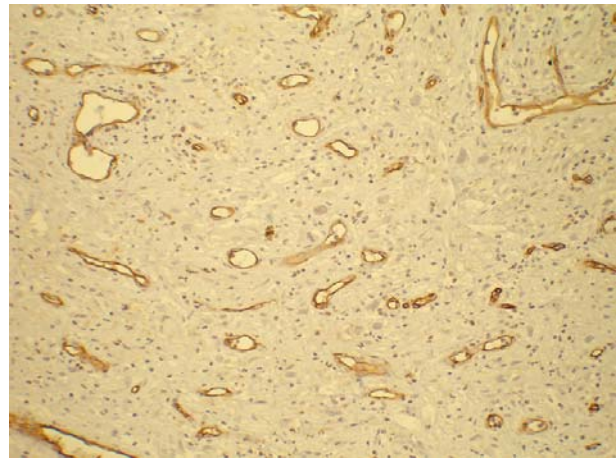
Sl. 4 – Jako pozitivna reakcija na aktin u inflamatornom miofibroblastnom tumoru (HE, × 100)



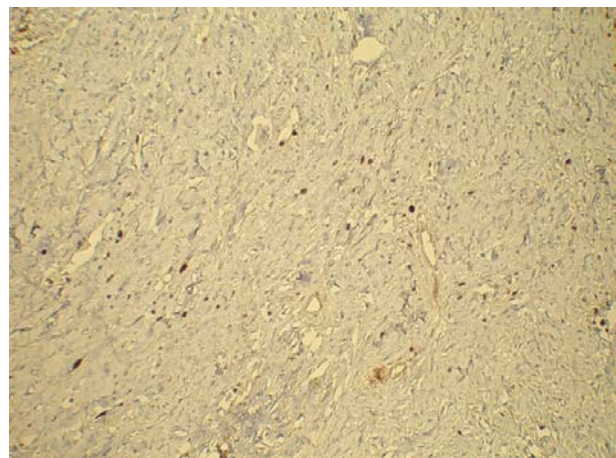
Sl. 5 – Jako pozitivna reakcija na vimentin u inflamatornom miofibroblastnom tumoru (HE, × 100)



Sl. 6 – Negativna reakcija tumorskih ćelija na citokeratin i pozitivna reakcija obložnog epitela u inflamatornom miofibroblastnom tumoru (HE, × 200)



Sl. 7 – Negativna reakcija tumorskih ćelija na CD 34 i pozitivna reakcija endotelnih ćelija u inflamatornom miofibroblastnom tumoru (HE, × 100)



Sl. 8 – Niska proliferacija tumorskih ćelija sa Ki67 u inflamatornom miofibroblastnom tumoru (HE, × 100)

Na osnovu histoloških, imunohistochemijskih karakteristika, kao i kliničkog nalaza postavljena je dijagnoza IMT larinksa.

Diskusija

Prema WHO klasifikaciji tumora glave i vrata iz 2005, IMT larinksa je mekotiivni *borderline* tumor koji se sastoji od miofibroblasta, zapaljenjskih ćelija i kolagena¹. U oblasti glave i vrata, uključujući i larinks, ovaj tumor je redak⁶⁻⁸. Prema Idrees i sar.⁸ u naučnoj literaturi na engleskom jeziku do sada je publikovano samo 25 slučajeva IMT larinksa. U etiologiji i patogenezi IMT navode se trauma, imunosupresija i infektivni agensi, na šta upućuje nalaz DNK humanog herpes virusa 8 i ekspresija interleukina 6 i ciklina D1¹. Kod nekih IMT postoji rearanžman ALK gena i fuzije TPM3-ALK, TPM4-ALK, ALK-CLTC i dr. Protein ALK stvoren ovom translokacijom značajan je u onkogenezi IMT^{3,9}. Neki tumori imaju mutaciju p53, ali ona nema važnu ulogu u patogenezi IMT¹⁰.

Inflamatorni miofibroblastni tumor larinksa sreće se kod starijih osoba. Sem promuklosti, koja je u našem slučaju

bila jedini simptom, praćen je i stridorom, disfonijom i osećajem stranog tela u grlu. Sistemski simptomi, česti kod IMT ostalih lokalizacija, retko se sreću kod tumora glave i vrata¹ i bili su odsutni kod našeg bolesnika.

Morfološki nalaz kod IMT može biti trojak: sličan nodularnom fasciitisu (vretenaste ćelije u miksoidnoj stromi sa vaskularnom i inflamatornom komponentom), sličan fibroznom histiocitomu (solidna polja vretenastih ćelija i gustog kolagena) ili desmodfibromatozi (gust kolagen)⁶. Naš slučaj IMT je kombinacija prva dva tipa. Miofibroblasti su vretenastog ili zvezdastog oblika sa uvećanim ovalnim jedrima, varijabilnim jedarcima i obilnom fibrilarnom citoplazmom. Mogu imati i epiteloidni, histiocitni ili aksonski izgled^{5,11}.

Imunohistohemijski, IMT pokazuje jaku imunoreaktivnost na vimentin, varijabilnu ekspresiju glatkomišićnog aktina i desmina. Reakcija na citokeratin je obično fokalna ili negativna^{1,4,5,7,10}. U našoj studiji tumorske ćelije su pokazivale jako pozitivnu reakciju na vimentin i aktin, dok su reakcije na citokeratin, desmin, S100 i CD34 bile negativne, slično nalazima drugih autora^{4,7,8}. Nivo proliferacije sa Ki67 iznosio je manje od 10%, što je odraz niskog malignog potencijala tumora i u skladu je sa nalazima drugih autora⁷.

Diferencijalno-dijagnostički treba razdvojiti IMT i inflamatorni maligni fibrozni histiocitom, sarkomatoidni karcinom, *low grade* miofibroblastni sarkom^{5,7,8,12-14}. U prilog

IMT idu retke mitoze, blagi nuklearni pleomorfizam, imunofenotip sa pozitivnom reakcijom na vimentin i aktin, a negativnom na citokeratin^{4,8}. IMT se razlikuje od sarkomatoidnog karcinoma po imunoreaktivnosti na citokeratin, koja je kod ovih karcinoma češća i intenzivnija, a kod IMT negativna ili fokalno pozitivna¹³. *Low grade* miofibroblastni sarkom ima infiltrativni rast, veću celularnost, oskudan zapaljenjski infiltrat i izraženiju nuklearnu atipiju. U našem slučaju IMT nije pokazivao ovakav način rasta.

Klinički tok IMT larinksa je povoljan, sa mogućim recidivima, ali bez metastaza koje su opisane kod IMT drugih organa. Kod kompletne ekscizije recidivi su retki¹¹. IMT larinksa se tretira konzervativnom resekcijom, a nekada kortikosteroidna i antiinflamatorna terapija mogu dovesti do regresije bolesti.

Zaključak

Inflamatorni miofibroblastni tumor larinksa redak je tumor koji se zbog heterogene morfologije može zameniti malignitetom. Diferencijalna dijagnoza IMT larinksa je teška, pa je neophodna komparativna morfološka i imunohistohemijska analiza. Prepoznavanje ovog entiteta od presudnog je značaja da bi se izbegao nepotrebnii agresivni tretman ovih tumora.

L I T E R A T U R A

1. *Wenig BM*. Inflammatory myofibroblastic tumour. In: *Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D*, editors. Pathology and genetics of head and neck tumours. WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2005. p. 150–1.
2. *Coffin CM, Fletcher JA*. Inflammatory myofibroblastic tumour. In: *Fletcher CD, Unni KK, Mertens F*, editors. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2002. p. 91–3.
3. *Coffin CM, Patel A, Perkins S, Elenitoba-Johnson KS, Perlman E, Griffin CA*. ALK1 and p80 expression and chromosomal rearrangements involving 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumor. *Mod Pathol* 2001; 14(6): 569–76.
4. *Bellezza G, Cavaliere A, Del Sordo R, Sidoni A*. Inflammatory myofibroblastic tumor of the larynx with anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein overexpression. A case report. *Tumori* 2006; 92(5): 449–51.
5. *Qiu X, Montgomery E, Baocun Sun B*. Inflammatory myofibroblastic tumor and low-grade myofibroblastic sarcoma: a comparative study of clinicopathologic features and further observations on the immunohistochemical profile of myofibroblasts. *Hum Pathol* 2008; in press.
6. *Coffin CM, Watterson J, Priest JR, Debner LP*. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19(8): 859–72.
7. *Völker HU, Matthias M, Höller S, Ströbel P, Hagen R, Müller-Hermelink HK*, et al. Differential diagnosis of laryngeal spindle cell carcinoma and inflammatory myofibroblastic tumor –report of two cases with similar morphology. *Diag Pathol* 2007; 2: 1. Available from: <http://www.diagnosticpathology.org/content/2/1/1>
8. *Idrees MT, Huan Y, Woo P, Wang BY*. Inflammatory myofibroblastic tumor of larynx: a benign lesion with variable morphological spectrum. *Ann Diagn Pathol* 2007; 11(6): 433–9.
9. *Cook JR, Debner LP, Collins MH, Ma Z, Morris SW, Coffin CM*, et al. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) expression in the inflammatory myofibroblastic tumor: a comparative immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(11): 1364–71.
10. *Yamamoto H, Oda Y, Saito T, Sakamoto A, Miyajima K, Tamiya S*, et al. p53 Mutation and MDM2 amplification in inflammatory myofibroblastic tumours. *Histopathology* 2003; 42(5): 431–9.
11. *Gleason BC, Hornick JL*. Inflammatory myofibroblastic tumours: where are we now? *J Clin Pathol* 2008; 61(4): 428–37.
12. *Coindre JM, Hostein I, Maire G, Derré J, Guillou L, Leroux A*, et al. Inflammatory malignant fibrous histiocytomas and dedifferentiated liposarcomas: histological review, genomic profile, and MDM2 and CDK4 status favour a single entity. *J Pathol* 2004; 203(3): 822–30.
13. *Lewis JS, Ritter JH, El-Mofty S*. Alternative epithelial markers in sarcomatoid carcinomas of the head and neck, lung, and bladder-p63, MOC-31, and TTF-1. *Mod Pathol* 2005; 18(11): 1471–81.
14. *Meng GZ, Zhang HY, Bu H, Zhang XL, Pang ZG, Ke Q*, et al. Myofibroblastic sarcomas: a clinicopathological study of 20 cases. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120(5): 363–9.

Rad je primljen 21. V 2008.



Nadežda Petrović – slikarka i bolničarka

Nadežda Petrović – a female painter and a nurse

Rade R. Babić

Klinički centar, Institut za radiologiju, Niš

Ključne reči:
srbija; prvi svetski rat; slavne ličnosti; bolničari.

Key words:
yugoslavia; world war I; famous persons; nurses.

Uvod

Nadežda Petrović (11. oktobar 1873 – 3. april 1915), akademska slikarka, humanistkinja, društvena radnica i ratna bolničarka, zlatnim slovima upisala se u knjigu srpskih velikana. Umom je išla napred, rukama stvarala, razumom i upornošću prednjačila. Imala je evropsko obrazovanje i putovala po Evropi kada je većina žena u Srbiji bila nepismena i kada većina žena po udaji nije videla ni svoj rodni kraj. Bila je nastavnica slikarstva, priređivala izložbe i umetničke kolonije, pisala kritike, držala govore na patriotским zborovima, spajala ljude, ratovala. Život su joj bile slike i otadžbina.

Nadežda Petrović (slike 1 i 2) rođena je 11. oktobra 1873. god. u Čačku, od oca Dimitrija – Mite i majke Mileve, devojačko Zorić¹. Bila je prva od devetoro dece; njen brat bio je Rastko Petrović, jedan od poznatih srpskih pesnika.



Sl. 1 – Nadežda Petrović (iz 1909. godine)



Sl. 2 – Autoportret iz 1907. godine

Godine 1884. porodica Petrović preselila se iz Čačka u Beograd. Živeli su u kući dede Maksima Hadži-Petrovića. U ovoj kući odigrali su se važni društveni i politički događaji koji će kod Nadežde ostaviti neobrisiv trag burnog života i sudbine.

Višu žensku školu Nadežda je završila u Beogradu 1891. god. Naredne, 1892. god., Nadežda Petrović položila je ispit za nastavnicu crtanja u srednjim školama. Kada je 1893. god. uvažena njena molba za posao nastavnice crtanja u srednjoj školi, Nadežda je nastavila učenje kod Đorđa Krsitića, da bi 1896. god. upisala slikarsku i crtačku školu Kirila Kutlika.

Godine 1898. Nadežda Petrović nastavlja svoje školovanje slikarstva u Minhenu (Nemačka) u ateljeu Slovenca

Antona Ažbea¹⁻⁵. U Minhenu je nameravala da ostane jednu, a ostala je četiri godine. Boravak u Minhenu naterao je Nadeždu Petrović da za jednu godinu nauči da govori tri strana jezika – nemački, ruski i francuski.

Prvi školski raspust provela je u Beogradu i 25. avgusta 1900. god. otvorila je prvu samostalnu izložbu u sali Velike škole. Prikazala je 37 slika¹⁻⁵.

Nadežda Petrović je 1903. god. morala da se vrati u Srbiju iz Nemačke zato što joj ministar prosvete nije odobrio novo odsustvo. Ustvari, pravi razlog njenog povratka je taj što Mita Petrović nije hteo da napiše istoriju o kraljici Dragi koja bi prikazala plemenito poreklo njenog dede Nikole Lunjevice.

Povratak u Beograd uveo je Nadeždu Petrović, a da nije ni slutila, u burna politička zbivanja.

U sali „Kolarca“, 15. avgusta 1903. god., bio je održan do tada jedan od najvećih ženskih mitinga u srpstvu tog doba, na kojem je prisustvovalo više hiljada žena. Na tom skupu Nadežda se obratila i govorila preko 90 minuta. Tada je osnovano „Kolo srpskih sestara“, humana i patriotska organizacija, a Nadežda Petrović je postala njen sekretar.

Od 1904. god. Nadežda Petrović bila je angažovana u domovini oko Prve jugoslovenske umetničke izložbe, osnivanja Lade i Prve jugoslovenske umetničke kolonije (Sićevo, Pirot 1905. god.). Do 1912. god. izlagala je na mnogobrojnim izložbama: izložba Lade, izložba Jugoslovenske kolonije 1907. god., izložba Srpskog umetničkog udruženja 1908. god., druga samostalna izložba u Ljubljani 1910. god. Iste godine izlagala je u Parizu na „Jesenjem salonu“ i u Zagrebu u okviru grupe Medulić, a sledeće godine na međunarodnoj izložbi u srpskom paviljonu u Rimu i izložbi u salonu Internacionalne unije i „Jesenjem salonu“ u Parizu.

Godine 1912, u Beogradu, Nadežda Petrović otvorila je slikarsku školu i učestvovala na četvrtoj jugoslovenskoj izložbi.

Danas, istoričari umetnosti umetnički rad Nadežde Petrović dele na četiri perioda: minhenski period (1898–1903) (poznata dela: Bavarac sa šeširo (1900), Vodenica (1901), Drvo u šumi (1902), Srpski period (1903–1910) (poznata dela: Resnik (1904), Portret starice (1909), Pariski period (1910–1912) (poznata dela: More (1910)) i ratni period (1912–1915) (poznata dela: Stari šadrvan u Prizrenu (1913), Gračanica (1913), Polje kosovskih božura (1913)).

Učešće Nadežde Petrović u Balkanskim ratovima

Kada su se nad Balkanom i Srbijom nadvili oblaci rata Nadežda Petrović dobrovoljno je krenula za srpskom vojskom kao bolničarka¹⁻⁵.

U Prvom i Drugom balkanskom ratu Nadežda Petrović je bila dobrovoljna bolničarka na frontu.

Za vreme balkanskih ratova Nadežda se redovno javljala svojim dopisnicama. Na jednoj od njih Nadežda piše: „...Mi ovde živimo u neprekidnom jauku ranjenika, previjanju rana, pokliču naše junačke vojske, marševima njihovim, dočeku i ispraćanju njihovom na bojno polje, da ih otuda ranjene primamo i negujemo. Pa ipak sve ode sa oduševljenjem, a Turci gube bitke i naša pobeda je na pomolu. Naši vojnici mi izgledaju kao braća i njihovi uzvici: „Sestro, sestrot!“ – istinski su i čine me ponositom što sam im u pomoći.

Ranjenici stižu u transportima po pedeset i sedamdeset. Nadam se za dan-dva, da ću sa poljskom bolnicom krenuti ka Novom Pazaru... Kada smo prolazili kroz Kraljevo svečano su me dočekali mnogi očevi, prijatelji i daci...“

Na karti iz Ljume Nadežda svojim piše da joj je šator preko puta ruševina „kule Luke Kapetana gde se šeće Roksanda djevojka“. Često se na kartama potpisivao i šef saniteta dr Ruvidić, koga je više puta portretisala (slika 3).



Sl. 3 – Portret dr Žarka Ruvidića (rad Nadežde Petrović iz 1913. godine)

Iz tog vremena (1913. god.) potiče i poznata fotografija Nadežde Petrović (slika 4). Na toj fotografiji Nadežda je u crnini, sa velikim crvenim krstom na rukavu kaputića, s ljubičicama za pojasom.



Sl. 4 – Nadežda Petrović – ratna bolničarka srpske vojske (Prizren, 1913. godina)

Tada, za vreme odmora, nastale su njene poznate slike. Jedna od njih je Vezirov most, na kojoj je zapisala „...kao jedina bolničarka, negovala 80 tifusnih bolesnika...“

Prvi svetski rat

Za vreme Prvog svetskog rata Nadežda Petrović je bila dobrovoljna bolničarka Dunavske divizije, sa kojom učestvuje u borbi na Mačkovom kamenu.

U jednom od pisma iz Prvog svetskog rata Nadežda je pisala svojimima o borbama na Mačkovom kamenu: „...Mi smo ovde imali za prvih šest dana nadčovečanske marševe iz Srema čak na Jagodnju planinu, a ovde za četiri dana dolazak četiri hiljade ranjenika... Borbe su bile užasne i očajne s naše strane, a i otpor Austrijanaca dovodio je naše do besa. Pa posle šest dana uspeha i napredovanja preko Rožnja, Milutinovog groba, Miletina brda; gazeći preko jaruga i uvala i strmina preplavljenih našim ranjenicima i ranjenicima austrijskih Slovena, zaustavljamo se na Jagodnji, na koti 915 Brankovac, prema Mačkovom kamenu.

Borbe vođene na tom položaju bile su više nego ogorčene, borbe do istrebljenja. Svi komandiri četa, komandiri bataljona, vodnici, pet komandanata puka, pet potpukovnika iz devetog, četvrtog prekobrojnog, četvrtog prvog i drugog poziva i 64 oficira iz Osamnaestog puka, izginulo je i smrtno ranjeno, a vojnika upravo je ostalo na polovini iz sviju pukova. Ima jedinica koje su brojale od 450 na 120. Ranjenika smo imali 4 000, ja mišljah poludeću od jada i čuda imala

mandira ... Naš brat Vlada sjajno se pokazao u ovim borbama. Bio je junačan i hrabar, hvale ga svi. Čak mi ga je hvalio i njegov komandant rekavši mi: „Možete se i vi i mi s njime ponositi, ranjen je u levu ruku, – ali će se svakako posle nekoliko dana vratiti u komandu“.

U pismima pominje i upotrebu dumdum metaka od strane austrijske vojske: „Sada prihranjujemo i evakušemo ranjenike i kupimo ih po jarugama. Rana ima užasnih iz dumdum metaka, tako da se zgražavamo. Austrijanci među dumdum metke čak i u mitraljeze, a u puške pola dumdum, a pola običnih od osam milimetara, mnogo krupnijih metaka od naših. Ja izdržavam umor prilično ... čekam pismo od vas ... ono bi za mene mnogo značilo.“

Posle pobeđe srpske vojske u Cerskoj i Kolubarskoj bitci u zatišju 1915. god. Nadežda odlazi za Skoplje gde se sklonila njena porodica. Rodbina je preklinje da se ne vraća na bojište. Tada je Nadežda mogla da bira, da ide na konferenciju u Rim, u jednu beogradsku bolnicu na rad ili u bolnicu jedne strane misije u Niš. Međutim, sva odvažna, izabrala je svoju bolnicu u Valjevu (slika 5). Tada je Valjevo bilo „...velika kužnica, u kojoj se jedva zna ko je živ, ko je mrtav...“. Posle Suvoborske bitke Valjevo je kosila epidemija pegavog tifusa. Bolest je odnosila vojnike, lekare, bolničare i civile. Krajem marta 1915. god. zaraza je zahvatila i Nadeždu Petrović koja je radila kao



Sl. 5 – Nadežda Petrović sa sanitetskim osobljem pred vojnom bolnicom u Valjevu, 1915. godine

sam nervnu krizu kada su nam odjednom doneli dvadeset oficira teško ranjenih, bejah skamenjena ... smestila sam ih u veliki šator ... otpočela sam očajno plakati, tako da su me siromasi oni sami tešili, a jedan od njih milujući me rukom po rukavu, sam se gušio u suzama govoreći mi: „Hrabro, gospođice Nadežda, daće Bog, istrajaćemo, pobeđićemo, osvetiće nas oni koji tamo ostadoše“ gospode zar ne vidite, izginuste svi. Bože, što kazni ovako našu naciju!... Nijedan rat naš prošli ne pružaše nam toliko jada i strahote ... ali Mačkov kamen ipak pade, posle svijuh napora naših u ruke Austrijancima ... moradosmo se povući, jer nam je pretila opasnost da nas sve zarobe, naročito zavojište – bili smo suviše blizu njih; morali smo sve oficire što pre evakušati za Pećsku – Valjevo ... silnih poznanika ovde ispratih do večne kuće.

Mačkov kamen je postao drugi Govedarnik ... Četvrti prekobrojni i Deveti puk ostali su potpuno bez oficira i ko-

bolničarka Infektivne bojne bolnice. Bolovala je sedam dana. Umrkla je od tifusa 3. aprila 1915. god.

U čast Nadežde Petrović, u Čačku od 1960. god. svake druge godine održava se likovna smotra pod nazivom „Memorijal Nadežde Petrović“.

Na papirnoj novčanici Narodne banke Srbije od 200 dinara nalazi se lik Nadežde Petrović, a na poledini te novčanice čuvena fotografija bolničarke Nadežde Petrović iz 1913. god.

Zaključak

Nadežda Petrović je bila žena koja je slikala, držala govore, maštala, pisala kritike i previjala borbe. U tri rata je bila bolničarka. Sačuvano je više od 200 njenih dela, a neka su joj osigurala najistaknutije mesto u modernoj srpskoj umetnosti.

L I T E R A T U R A

1. *Živanović S.* Nadežda Petrović (1873–1915). Novi Sad: ZLUMS; 1966. (Serbian)
2. *Protić BM.* Serbian painting XX century. Beograd: Nolit; 1970. (Serbian)
3. Catalogue continual lining from guide by collection. Čačak: Artistic gallery "Nadežda Petrović"; 1995. (Serbian)
4. *Latković V.* Nadežda Petrović. Female painter, in three war nurse. Beograd: Beoknjiga; 2006. (Serbian)
5. *Merenik L.* Nadežda Petrović. Beograd: Topy d.o.o. Izdavačko privredno društvo; 2006. (Serbian)

Rad je primljen 29. IV 2008.



**General-potpukovnik, akademik
prof. dr Vladimir Vojvodić
(1930–2008)**

Dana 28. jula 2008. godine, posle teške bolesti, umro je u Beogradu general-potpukovnik u penziji, profesor, doktor medicinskih nauka, akademik Vladimir Vojvodić.



General-potpukovnik, akademik Vladimir Vojvodić rođen je 27. februara 1930. godine u Cetinju, u znamenitoj porodici koja se sredinom šesnaestog veka doselila sa Kosova, u kojoj su visoko cenjene najveće i najplemenitije ljudske vrline i koja je od tada, u kontinuitetu, dala istaknute vojvode, junake, narodne tribune i lidere, na ponos, ne samo bratstva, nego i šire zajednice. Gimnaziju je završio 1948. godine, a na Medicinskom fakultetu u Beogradu diplomirao je 1956. godine, gde je doktorirao 1964. godine.

Na Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu biran je za docenta 1964. godine, vanrednog profesora 1970. i redovnog profesora 1975. godine za predmet farmakologija i toksikologija. Učestvovao je u izvođenju poslediplomske nastave u Vojnomedicinskoj akademiji i medicinskim fakultetima u Beogradu, Sarajevu, Ljubljani i Zagrebu i Tehnološkom fakultetu u Beogradu. Obavljao je najviše komandne i rukovo-

deće funkcije u sanitetskoj službi JNA. Bio je zamenik načelnika Vojnomedicinske akademije od 1978. do 1980. godine, a načelnik Vojnomedicinske akademije od 1982. do 1988. godine. U čin general-potpukovnika unapređen je 1988. godine. Dužnost načelnika sanitetske uprave JNA obavljao je od 1988. do 1992. godine. Poslednje dve godine profesionalne karijere proveo je na dužnosti pomoćnika načelnika Generalštaba za nauku i istraživanje. Penzionisan je krajem 1993. godine.

Bio je predsednik Udruženja toksikologa Jugoslavije, rukovodilac Komisije za otrove Saveznog komiteta za zdravlje i socijalnu politiku, član izdavačkih i uređivačkih saveta: Vojno delo, *Pharmaca*, *NBC Chemical Defence and Technology*, *Medical Corps International*. Kao ekspert za hemijsko oružje, bio je predstavnik Jugoslavije u Komitetu za razoružanje Ujedinjenih nacija u Ženevi od 1972. do 1982. godine. Bio je ekspert Svetske zdravstvene organizacije za toksikologiju. Učestvovao je sa referatima na mnogim međunarodnim kongresima i simpozijumima: Solt Lejk Siti, San Dijego, Kanzas Siti, Toronto, Stokholm, Umea, Helsinki, Moskva, Pariz, Lion, Brisel, London, Lids, Edingburg, Varšava, Prag, Ženeva i drugi. Njegov radni opus pokrivao je oblast farmakologije i toksikologije, a posebna oblast interesovanja bila mu je vojna toksikologija i izučavanje bioloških efekata oružja za masovno uništavanje, posebno bojnih otrova. U toj oblasti bio je autoritet na planetarnom nivou, izuzetno cenjen i poštovan u stručnoj i naučnoj javnosti. Autor je više od 400 naučnih i stručnih radova, publikovanih u domaćim i inostranim časopisima. Autor je više monografija, od kojih neke, kao što je Toksikologija bojnih otrova, ni do danas nisu prevaziđene.

General, akademik Vladimir Vojvodić bio je redovni član Medicinske akademije Srpskog lekarskog društva, počasni član Udruženja ljekara Crne Gore i redovni član Britanskog farmakološkog udruženja. Za vanrednog člana Crnogorske akademije nauka i umjetnosti izabran je 19. novembra 1993. godine, a za redovnog 6. decembra 1996. godine.

Jedan je od retkih dvostrukih laureata nagrade „22. decembar“ – to najviše priznanje za dostignuća u vojnoj nauci i

praksi dobio je 1973. i 1981. godine. Dobitnik je Povelje Srpskog lekarskog društva za životno delo (1984. godine). Nosilac je 15 visokih domaćih i jednog stranog odlikovanja.

General-potpukovnik akademik Vladimir Vojvodić je najveće profesionalne uspehe ostvario kao rukovodilac u sanitetskoj službi. Kao retko koji lekar-oficir, bio je u svojoj karijeri načelnik Vojnomedicinske akademije, a nakon toga i načelnik Sanitetske uprave. Nastavljajući mukotrpan i častan posao svojih prethodnika, a poštujući i podstičući kreativnost i vrednoću svojih saradnika, uspeo je, da kao krunu svog rada, pozicionira Vojnomedicinsku akademiju među najbolje medicinske ustanove u svetu. To su bili dometi koji su promovisali i vojnu medicinu i Vojnomedicinsku akademiju, ali i srpsku medicinu u celini, a profesora Vojvodića u vrhunskog lekara, istraživača, eksperta i rukovodioca.

Uživao je nepodeljeni ugled erudite, plenio je ekspertskim znanjem iz toksikologije i farmakologije, ali i poznavanjem i razumevanjem celokupne medicine. Izvanrednom stručnoću, požrtvovanjem i plemenitošću, sticao je potpuno poverenje svakog saradnika i sagovornika. Brilljantnim racionalnim rešenjima u organizaciji rada i rukovođenju, studioznošću, principijelnošću, mudrošću, ličnim, stručnim i naučnim poštenjem, stekao je nesporni autoritet među saradnicima, ali i među generalima, ministrima, naučnicima, predsednicima vlada i država, domaćoj i inostranoj javnosti.

Prema saradnicima bio je strog i principijelan, ali dobromeran, pažljiv i uvek spreman da razume i pomogne.

Vojnomedicinska akademija je za njega bila druga porodica i zato su ga svi iskreno poštovali i voleli.

Kao izdanak ugledne porodice Vojvodića, koja je uvek visoko cenila patriotizam i koja je aktivno učestvovala u svakom teškom, prelomnom i burnom vremenu i trenutku istorije naroda sa prostora Balkana, poštujući ljudske, moralne i patriotske principe, cenio je i voleo vojni poziv. Bio je ponosan što je pripadnik oficirskog kora, u najvišem oficirskom činu, koji je nosio dostojanstveno i sa ponosom.

U svome životu doživeo je mnoga zadovoljstva i priznanja: u porodici, profesionalnoj karijeri, kod prijatelja, saradnika. Ali, doživeo je, nažalost, i jednu tešku, surovu nepravdu, koja je jača i od njega i od svih nas. Iako je čitav svoj život posvetio vrhunskoj medicini, iako je nebrojeno puta trijumfovao kao lekar i humanista pomažući drugima i u najizgled bezazlenim situacijama, imao je nesreću da i sam oboli od teške bolesti. Poslednjih nekoliko nedelja svi mi, njegova porodica, prijatelji, kolege, saradnici, zajedno sa njim, pokušavali smo da promenimo neumitni tok. Ulagali smo maksimalne napore, svu ljubav, ne žaleći truda, koristeći sva dostignuća nauke i struke kojoj je i sam profesor Vojvodić bio odan u potpunosti i do kraja. Ali, nažalost, poraženi smo, jer nismo uspeli da sprečimo najgori ishod.

Opraštamo se sa tugom od generala, akademika Vladimira Vojvodića uz zahvalnost što je svoj život ugradio u temeljne vrednosti našeg društva, i ustanove u kojoj je radio.

Neka je večna slava i hvala general-potpukovniku, akademiku, profesoru dr Vladimiru Vojvodiću!

Brigadni general
doc dr Veljko Todorović

UPUTSTVO AUTORIMA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Priprema rada

Delovi rada su: **naslovna strana**, **apstrakt sa ključnim rečima**, **titulatura** 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 preglad (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, Efiniska-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 (pretplate).	
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 (pretplate).	
3. Virmanom po prijemu profakture.	
Datum _____	Potpis _____

