

ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД



Часопис лекара и фармацеутика Војске Србије

Military Medical and Pharmaceutical Journal of Serbia

Vojnosanitetski pregled

Vojnosanit Pregl 2008 March vol. 65 (No. 3): pp. 189-264.

Vol. 65 (No. 3): pp. 189-264.

2008 March;

Vojnosanitetski Pregled



ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

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

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

ИЗДАВАЧ

Управа за здравство Сектора за материјалне ресурсе МО Србије

ИЗДАВАЧКИ САВЕТ

Савет за издавачку делатност УЗ СМР МО
Доц. др **Вељко Тодоровић**, пук. (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**, пук.
доц. др sc. med. **Никола Филиповић**, пук.

МЕЂУНАРОДНИ УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

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

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

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

Уредници:

проф. др sc. med. **Бела Балинт**
проф. др sc. med. **Дубравко Боковић**
доц. др sc. med. **Драган Динчић**, пук.
доц. др sc. med. **Бранка Ђуровић**
проф. др sc. med. **Мирјана Животић-Вановић**
проф. др sc. med. **Небојша Јовић**, пук.
академик **Владимир Кањух**
академик **Владимир Костић**
проф. др sc. med. **Ђоко Максић**, пук.
доц. др sc. med. **Гордана Мандић-Гајић**
проф. др sc. stom. **Марјан Марјановић**, пук. у пензији
академик **Миодраг Остојић**
проф. др sc. med. **Љиљана Павлица**
академик **Сава Перовић**
проф. др sc. med. **Предраг Пешко**, FACS
проф. др sc. med. **Ранко Ранчевић**, пук.
проф. др sc. med. **Зоран Рогановић**, потпук.
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

мг sc. med. Соња Андрић-Кривокућа, др Снежана Јанковић,
др Маја Марковић

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. Е-mail: vmain1@EUnet.yu (главни и одговорни уредник) и vmain2@EUnet.yu (редакција).

Радове објављене у „Војносанитетском прегледу“ индексирају: 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 Војносанитетски преглед), ПИБ 102116082, или на девизни рачун код Народне банке број: 54104-ознака валуте-549. Годишња претплата: 3 000 динара за грађане Србије, 6 000 динара за установе из Србије и 100 € (у динарској противвредности на дан уплате) за претплатнике из иностранства. Копију уплатнице доставити на горњу адресу.

VOJNOSANITETSKI PREGLED

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

PUBLISHER

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

PUBLISHER'S ADVISORY BOARD

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

EDITOR'S ADVISORY BOARD

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

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

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

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

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

Co-editors:

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

Editorial staff

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

Technical editor

Milan Perovanović

Proof reading

Saša Milošević

Technical editing

Svetlana Stajić, Vesna Totić, Jelena Vasilj



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

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

The Journal is published monthly. Subscription: account with Uprava za javna plaćanja in Belgrade. Giro Account No. 840-941621-02 – VMA (za Vojnosanitetski pregled), PIB 102116082 to the foreign currency account with Narodna banka No: 54104-currency-549. Subscription prices per year: individuals 3 000.00 Din, and institutions 6 000.00 Din in Serbia, and foreign subscribers 100€.



SADRŽAJ / CONTENTS

UVODNIK/EDITORIAL

Silva Dobrić

Autor godine

The author of the year..... 193

ORIGINALNI ČLANCI / ORIGINAL ARTICLES

Bojana Petrović, Aleksandar Ljubić, Ljubinka Nikolić

Aberacije hromozoma kao etiološki faktori intrauterusnog zaostajanja u rastu fetusa

Chromosomal aberrations as the etiological factor of intrauterine growth retardation 195

Maja Simonović, Grozdanko Grbeša, Tatjana Milenković, Miša Radisavljević

Procena kliničke depresije udružene sa posttraumatskim stresnim poremećajem

Assessment of clinical depression comorbid with posttraumatic stress disorder 199

Radojica Stolić, Goran Trajković, Vladan Perić, Aleksandar Jovanović,

Dragica Stolić, Saša Sovtić, Gordana Šubarić-Gorgieva

Učestalost i karakteristike metaboličkih poremećaja kod bolesnika lečenih hroničnim hemodijalizama

Frequency and characteristics of metabolic disorders in patients on haemodialysis..... 205

Milena Jović, Dane Nenadić, Zvonko Magić, Lidija Zoltarevski, Biserka Đurđević-Vukomanović,

Željka Tatomirović, Nataša Strelić, Danilo Vojvodić

Pouzdanost CINtec™ p16^{INK4a} citološkog imunohistohemijskog testa u skriningu prekanceroznih lezija grlića materice

Reliability of the CINtec™ p16^{INK4a} immunocytochemical test in screening cervical precancerous lesions 211

Verica Stanković-Popović, Đoko Maksić, Žarko Vučinić,

Toplica Lepić, Dragan Popović, Biljana Miličić

Povezanost vrste rastvora za dijalizu sa stepenom kardiovaskularnih promena kod bolesnika na kontinuiranoj ambulatnoj peritoneumskoj dijalizi

Correlation between dialysis solution type and cardiovascular morbidity rate in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis 221

AKTUELNE TEME / CURRENT TOPIC

Biljana Mihaljević, Snežana Janković, Ljubomir Jaković, Maja Peruničić-Jovanović, Boško

Anđelić, Violeta Milošević, Aleksandra Sretenović, Marjana Virijević, Milan Petrović

Primena anti CD20 monoklonskog antitela rituksimaba u lečenju nehoćkinskih limfoma

Application of monoclonal anti-CD20 antibody rituximab in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma 229

Milorad Rabrenović, Radomir Matunović, Violeta Rabrenović, Uroš Zoranović

Hiperbarična medicina – mogućnosti i dileme

Hyperbaric medicine – dilemmas regarding its possibilities 235

SEMINAR PRAKTIČNOG LEKARA / PRACTICAL ADVICE FOR PHYSICIANS

Žarko Vučinić

Nova univerzalna definicija infarkta miokarda – šta je promenjeno

New universal definition of myocardial infarction. What is the difference?..... 239

Tatjana Vulović, Gordana Đorđević

Tenzijski pneumotoraks u jedinicama intenzivne nege

Tension pneumothorax in intensive care units 245

KAZUISTIKA / CASE REPORTS

Predrag Stojanović, Branislava Kocić

Dijareja izazvana *Clostridium difficile* kod bolesnika sa postoperativnim suphepatičnim apscesom

Diarrhoea caused by *Clostridium difficile* in patients with postoperative subhepatic abscess 249

Aleksandar Perić, Jelena Sotirović, Nenad Baletić, Ružica Kozomara, Dušan Bijelić, Dejan Rašić

Konha buloza i sindrom opstrukcije srednjeg nosnog hodnika

Concha bullosa and the nasal middle meatus obstructive syndrome 255

PRIKAZ KNJIGE / BOOK REVIEW

Branislav Popović, Miroslav Vidanović

Srpski vojni sanitet u 1916. godini (Nedok A, Dimitrijević B, urednici)

Serbian Military Corps in 1916 (Nedok A, Dimitrijević B, editors) 259

Rade R. Babić

Prilozi za istoriju nefrologije u Srbiji (Đukanović Lj)

Contributions to the history of nephrology in Serbia (Đukanović Lj) 260

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS 261



Zgrada kasarne na Paliluli u Beogradu, u čijem je jednom krilu 1844. godine bila smeštena vojna bolnica. Te godine, 02. marta, doneta je uredba o osnivanju glavne vojne bolnice u Srbiji („Ustrojenije špitalja centralne vojske“), zbog čega se taj datum obeležava kao Dan Vojnomedicinske akademije u Beogradu.

The barracks at Palilula in Belgrade, where the Military Hospital was situated in 1844. This year, on March 2nd, the regulation on founding of the Central Military Hospital in Serbia was brought out. Due to this, the same date is celebrated as the birthday of the Military Medical Academy in Belgrade.



Autor godine

The author of the year

Silva Dobrić

Vojnomedicinska akademija, Institut za naučne informacije, Beograd

Stalni čitaoci Vojnosanitetskog pregleda (VSP) znaju da se 02. marta, na Dan Vojnomedicinske akademije (VMA) u kojoj se nalazi redakcija časopisa, proglašava Autor godine VSP za prethodnu godinu. Ovu nagradu dodeljuje Uredništvo i izdavač VSP kao priznanje za doprinos razvoju naučne misli u oblasti biomedicine i podizanju ugleda samog časopisa. Izbor Autora godine VSP vrši se na osnovu ranije ustanovljenih kriterijuma (tabela 1), prema kojima se doprinos pojedinog autora procenjuje s obzirom na kategoriju objavljenog rada (npr. originalni članak, pregledni članak, itd.) i redosled među autorima (prvi, drugi, treći).

Tabela 1

Kriterijumi za bodovanje članaka u VSP

Kategorija rada	Broj bodova		
	prvi autor	drugi autor	treći autor
Originalni članak	12	6	3,6
Prethodno saopštenje	5	2,5	1,5
Pregledni članak	10	5	3
Aktuelne teme	8	4	2,4
Kazuistika	4	2	1,2
Istorija medicine	5	2,5	1,5
Uvodnici	5	2,5	1,5

U izbor za Autora godine 2007. ušlo je ukupno 436 autora iz zemlje i inostranstva čiji su radovi, posle pribavljanja pozitivnog mišljenja recenzentata i redakcijske obrade, objavljeni u VSP tokom prošle godine (tabela 2).

Kao što se vidi iz tabele 2, najveći broj autora (gotovo 70%) u protekloj godini bio je iz civilnih zdravstvenih i akademskih ustanova Srbije što, uz autore iz inostranstva (oko 6%), jasno potvrđuje već, u nekoliko navrata, spominjanu činjenicu, da poslednjih godina opada broj radova koji dolaze iz vojnozdravstvenih ustanova i da sve više dominiraju radovi iz tzv. civilnog sektora^{1,2}. Stoga, s razlogom smo očekivali da će ove godine, po prvi put, Autor godine VSP biti neko od autora iz civilnih zdravstvenih ustanova. Međutim, rezultati bodovanja koje je, prema kriterijumima navedenim u tabeli 1, obavila Komisija u sastavu: prof. dr Silva Dobrić, glavni i odgovorni urednik VSP, prof. dr Mirjana Životić-Vanović, član uredništva VSP, puk. prof. dr Đoko Maksić, član Uredništva VSP, puk. dr Jovan Maksić iz Uprave za zdravstvo Sektora za materijalne resurse Ministarstva odbrane Vojske Srbije, izdavača časopisa i dr Maja Marković, tehnički sekretar VSP, pokazuju da je najveći broj bodova za radove objavljene u VSP tokom 2007. godine ponovo pripao autoru iz VMA (tabela 3). To je mr sc. pharm. Snežana Đorđević iz Centra za kontrolu trovanja VMA. U protekloj godini ona je kao prvi autor objavila tri rada, dva originalna članka i jedan prikaz slučaja, što joj je donelo ukupno 28 bodova. Iako je razlika u odnosu na druga dva autora minimalna, svega 0,4 boda, ipak je, zahvaljujući upravo njoj, kolegica Đorđević postala laureat VSP za 2007. godinu. Mi joj ovom prilikom srdačno čestitamo i želimo mnogo sličnih uspeha i ubuduće. Čestitke upućujemo i svim ostalim autorima navedenim u tabeli 3, uz želju da nastavi objavljivanje kvalitetnih radova u VSP.

Tabela 2

Domaći i strani autori čiji su radovi objavljeni u VSP u 2007. godini

Autori	Broj	%
Iz Srbije		
– vojnozdravstvene ustanove (VMA)	101	23,17
– vojnozdravstvene ustanove (van VMA)	2	0,46
– civilne zdravstvene i akademske ustanove	305	69,95
Iz inostranstva		
– republike bivše SFRJ	23	5,27
– ostale zemlje	5	1,15
Ukupno	436	100,00

Tabela 3

Redosled prvih 10 autora VSP u 2007. godini

Red. br.	Ime i prezime autora	Broj bodova	Ustanova
1.	Snežana Đorđević	28	Vojnomedicinska akademija, Centar za kontrolu trovanja, Beograd
2–3.	Ljubinka Janković Veličković	27,6	Klinički centar, Institut za patologiju, Niš
	Radivoj Kocić	27,6	Klinički centar, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Niš
4.	Katić Vuka	26,4	Klinički centar, Institut za patologiju, Niš
5.	Dobrić Silva	25	Vojnomedicinska akademija, Institut za naučne informacije, Beograd
	Mirković Nemanja	24	Vojnomedicinska akademija, Klinika za stomatologiju, Beograd
	Milan Novaković	24	Medicinski fakultet, Katedra za psihijatriju, Foča, Republika Sprska
6–11.	Milica Pešić	24	Klinički centar, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Niš
	Branka Roganović	24	Vojnomedicinska akademija, Klinika za gastroenterologiju, Beograd
	Radojica Stolić	24	Medicinski fakultet, Interna klinika, Priština/Kosovska Mitrovica
	Vesna Živković	24	Medicinski fakultet, Institut za patologiju, Niš

Napomena: Autor pod rednim brojem 11 naveden je jer je imao isti broj bodova kao i autori pod rednim brojevima 6–10.

Kratka biografija Autora godine VSP za 2007. godinu

Mr sc. pharm. Snežana Đorđević (rođena Ivezić) rođena je u Prokuplju 31.3.1972. godine, gde je završila osnovnu i srednju školu. Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je 1990. god. i završila 1995. god. sa prosečnom ocenom 9,06.



Mr sc. pharm. Snežana Đorđević

Od 1995. do 1998. godine radila je kao stručni saradnik u izvođenju praktične nastave u Zavodu za analitičku hemiju Farmaceutskog fakulteta u Beogradu. Godine 1998. započela je specijalizaciju iz toksikološke hemije u VMA. Specijalistički ispit položila je 2001. god. sa odličnom ocenom.

Od 2002. god. radi kao specijalista toksikološke hemije u Odeljenju za toksikološku hemiju Instituta za toksikologiju i farmakologiju Centra za kontrolu trovanja Vojnomedicinske akademije. U toku 2002. godine bila je na usavršavanju u So-

lunu (Grčka), u sklopu obuke za doping kontrolu sportista. Od tada je stalni član stručnog tima Antidoping agencije Srbije za uzimanje uzoraka za doping kontrolu sportista učesnika međunarodnih sportskih takmičenja.

Magistarski rad pod nazivom „Metabolizam diazepama u akutnim trovanjima posle primene antidota teofilina i flumazenila“ odbranila je u VMA 2005. godine, a 2006. godine izabrana je za asistenta za predmet Toksikološka hemija u VMA.

Ministarstvo za nauku i zaštitu životne sredine Republike Srbije imenovalo ju je 2004. godine za člana ekspertske grupe za izradu Uputstva o uslovima koje treba da ispunjavaju stručne organizacije i druga pravna lica koja vrše ispitivanje otpada.

Mr sc. pharm. Snežana Đorđević uključena je u istraživački projekat VMA (br. VMA/06-08/B.26) čiji je naziv „Kompleksne analitičke metode za određivanje grupa toksikološki značajnih lekova i supstancija zloupotrebe u biološkom materijalu (krv, urin, saliva i kosa)“, a do sada je učestvovala i u projektima Veterinarskog i Farmaceutskog fakulteta finansiranih od strane republičkog ministarstva za nauku.

Mr sc. pharm. Snežana Đorđević autor je dve monografije („Zloupotreba kanabisa i načini detekcije u biološkom materijalu“ i „Metabolizam diazepama u prisustvu antidota“) i autor, odnosno koautor, sedam originalnih radova objavljenih u domaćim i međunarodnim časopisima, kao i 36 sažetaka radova prezentovanih na domaćim i međunarodnim skupovima. Takođe, kao predavač po pozivu, učestvovala je na dva naučna skupa u zemlji.

Član je Farmaceutskog društva Srbije i Udruženja toksikologa Srbije.

Govori engleski i ruski jezik.

L I T E R A T U R A

1. Dobrić S. The author of the year [editorial]. Vojnosanit Pregl 2007; 64(3): 179–81. (Serbian)
2. Dobrić S. A reason for optimism [editorial]. Vojnosanit Pregl 2008; 65(1): 5–6. (Serbian)



Aberacije hromozoma kao etiološki faktori intrauterusnog zaostajanja u rastu fetusa

Chromosomal aberrations as etiological factors of intrauterine growth retardation

Bojana Petrović, Aleksandar Ljubić, Ljubinka Nikolić

Klinički centar Srbije, Institut za ginekologiju i akušerstvo,
Beograd

Apstrakt

Uvod/Cilj. Intrauterusno zaostajanje u rastu (IUZR) fetusa patološko je stanje u trudnoći koje dovodi do toga da dete na rođenju ima telesnu masu ispod 10. percentila od očekivane za gestacijsku starost. Brojni uzroci, fetalni, placentalni i maternalni, mogu dovesti do IUZR, mada, u većini slučajeva, specifičan uzrok IUZR ostaje nerazjašnjen. Cilj rada bio je da se utvrdi udeo hromozomskih aberacija u etiologiji IUZR. **Metode.** Analiziran je kariotip fetalne krvi dobijene kordocentezom kod 168 fetusa sa dijagnozom IUZR. **Rezultati.** Hromozomski rearanžmani, numerički i strukturni, detektovani su kod 14 (12,2%) fetusa sa simetričnim IUZR. Kod dva fetusa bila je prisutna triploidija. Patau sindrom, Edwards sindrom i Down sindrom ustanovljeni su u po dva slučaja. Otkriveni su: jedna trizomija 7 (47, XY, +7), jedna trizomija 16 (47, XX, +16), zatim jedna translokacija, 46, XY, t (2; 14)(q23; q32) i delecija 46, XYdel (12) (p12), kao i u dva slučaja aberacije polnih hromozoma, 45, X (Turner sindrom) i 47, XYY. **Zaključak.** Rezultati dobijeni u ovoj studiji pokazuju da su kod približno 12% slučajeva hromozomske aberacije uzrok simetričnog IUZR i da su hromozomske aberacije heterogene, a aneuploidije, većinom trizomije autozoma, najčešće zastupljene.

Cljučne reči:

fetus, zaostajanje u rastu; hromosomi, aberacije; trizomija.

Abstract

Background/Aim. Intrauterine growth retardation (IUGR) is a pathological condition of pregnancy characterised by birth weight below the 10th centile. A number of fetal, placental and maternal causes can lead to IUGR; although, in most cases no specific causes can be identified. The aim of this study was to determine the part of chromosomal abnormalities in IUGR etiology. **Methods.** Fetal blood karyotype taken by cordocentesis from 168 fetuses with diagnosed IUGR was analyzed. **Results.** Chromosomal rearrangements both numerical and structural were detected in 14 cases (12.2%). Two cases were triploid. Patau syndrome, Edwards syndrome and Down syndrome were found in two cases each. There was one case of trisomy 7 (47, XY, +7) and one case of trisomy 16 (47, XX, +16); one translocation, 46, XY, t (2; 14)(q23; q32) and a deletion 46, XYdel (12) (p12) as well as two cases of sex chromosomes abnormalities, 45, X (Turner syndrome) and 47, XYY. **Conclusion.** These findings suggest that a consistent number of symmetrical IUGR cases (about 12%) can be associated with chromosomal rearrangements. Chromosomal aberrations that cause IUGR are heterogeneous, aberration of autosomes, mostly autosomal trisomies, being the most common.

Key words:

fetal growth retardation; chromosome aberrations; trisomy.

Uvod

Intrauterusni zastoj u rastu (IUZR) fetusa patološko je stanje koje dovodi do toga da dete na rođenju ima telesnu masu ispod 10. percentila od one koja se smatra normalnom za njegovu gestacijsku starost¹.

Tako, IUZR javlja se kod 3–10% trudnoća, dok se kod 20% mrtvorodenih neonatusa otkriva zastoj u rastu. Stopa perinatalnog mortaliteta je 4–8 puta veća kod novorođenih sa zastojem u rastu, a morbiditet je prisutan kod 50% novorođenih².

Najčešće, IUZR klasifikuje se u dva tipa. Prvi tip, simetričan, podrazumeva opadanje ukupnog potencijala fetalnog rasta. U ovom slučaju faktori odgovorni za zastoj u rastu deluju od trenutka koncepcije ili bar od stadijuma embriona. Imajući u vidu rani početak procesa, tri glavna parametra za određivanje IUZR su telesna masa, dužina i obim glave fetusa. Novorođenčad su hipoplastična, ali je njihova pojava simetrična. Približno 20–30% slučajeva IUZR ovog je tipa³.

Drugi tip, asimetričan, podrazumeva uteroplacentnu insuficijenciju kao najčešći etiopatogenetski mehanizam. S

obzirom da su faktori uključeni u uteroplacentnu insuficijenciju posebno izraženi tokom poslednjeg trimestra trudnoće, pogođena je samo telesna masa fetusa, dok nema očiglednog efekta na dužinu i obim glave fetusa. Fizički izgled neonatusa je karakterističan, sa disproporcionalno velikom glavom i distrofičnim, neuhranjenim telom. Smatra se da približno 70–80% slučajeva IUZR pripada ovoj grupi³.

Brojni faktori mogu uticati na rast fetusa i prouzrokovati IUZR. Dele se na maternalne (genetski faktori, nutritivni status, hronične bolesti sa posledničnom ishemijom ili hipoksijom uterusa), placentalne (horioagiom, vilitis, ishemijska nekroza vilusa) i fetalne (hromozomske anomalije, kongenitalne infekcije)⁴.

Među etiološkim faktorima odgovornim za IUZR, jedna trećina varijacija u težini novorođenčadi određena je genetskim faktorima¹.

telećeg seruma (*Foetal bovine serum*, Gibco) i fitohemaglutinina u koncentraciji 10 µg/ml (Phytohaemagglutinin, PAA). Vinblastin koncentracije 10 µg/ml dodavan je 1 h pre preparacije. Preparacija hromozoma vršena je standardnim tehnikama, a preparati su pripremani za analizu klasičnim bojenjem gimzom (Giemsa) i tehnikom G traka.

U svakom uzorku analizirano je po 16 ćelija u metafazi.

Rezultati

Od 168 fetusa čiji je kariotip analiziran, 115 je imalo simetričan, a 53 asimetričan IUZR. Kod fetusa sa asimetričnim IUZR hromozomski rearanžmani nisu ustanovljeni. Od 115 fetusa sa simetričnim IUZR, 14 (12,2%) fetusa imalo je aberantan kariotip.

Prikaz otkrivenih hromozomskih aberacija u slučajevima simetričnog IUZR dat je u tabeli 1 i na slici 1.

Tabela 1
Prikaz detektovanih hromozomskih aberacija kod slučajeva simetričnog intrauterusnog zastoja u rastu

Numeričke hromozomske aberacije	Broj	Strukturalne hromozomske aberacije	Broj
69, XXX	1	46, XY, del (12) (p12)	1
69, XXY	1	46, XYt (2; 14) (q23; q32)	1
45, X	1		
47, XYY	1		
47, XY + 7	1		
47, XY + 13	1		
47, XX + 13	1		
47, XX + 16	1		
47, XY + 18	2		
47, XX + 21	2		

Hromozomski i genski poremećaji odgovorni su za pojavu 5–15% IUZR fetusa i mnogo se češće sreću kod simetričnog nego kod asimetričnog tipa⁵. Aneuploidije su uzročnik pojave 25% teških IUZR u ranim stadijumima gestacije³.

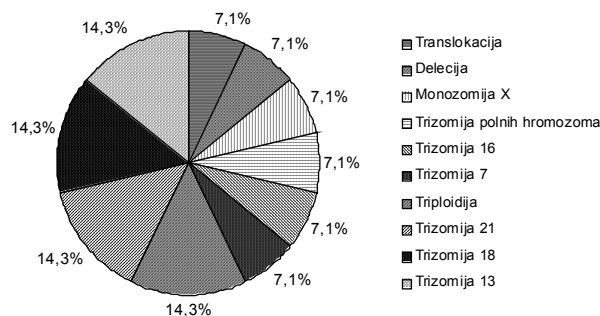
Ukoliko je IUZR povezan sa nekim genetskim poremećajem, budućnost takvog deteta zavisice od prirode i težine tog poremećaja. Cilj ovog rada bio je da se utvrdi zastupljenost hromozomskih aberacija u etiologiji IUZR fetusa.

Metode

Retrospektivnom studijom obuhvaćeno je 168 žena čija je trudnoća kontrolisana u Institutu za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije u periodu od 2000. do 2005. godine, a kod kojih je primenom ultrazvuka dijagnostikovano IUZR fetusa. Opseg godina žena uključenih u istraživanje bio je od 19–40.

Kriterijum za postavljanje dijagnoze IUZR fetusa bio je da procenjena telesna masa fetusa bude ispod 10. percentila od očekivane za gestacijsku starost. Za procenu IUZR korišćene su krive intrauterusnog rasta po Fanarofu⁶.

Analiza kariotipa fetusa rađena je iz uzoraka krvi fetusa, koji su dobijeni kordocentezom. Uzorci su kultivisani 72 h na 37 °C u Parker medijumu (Torlak), sa 20% fetalnog

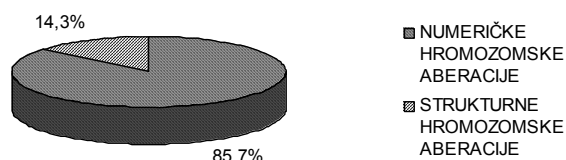


Sl. 1 – Distribucija hromozomskih aberacija kod slučajeva simetričnog intrauterusnog zastoja u rastu

Četiri od 14 (28,6%) aberantnih fetusa bilo je ženskog pola, a šest (42,9%) muškog pola, dok je kod jednog detektovana trizomija polnih hromozoma, kod jednog monozomija X, a kod dva triploidija.

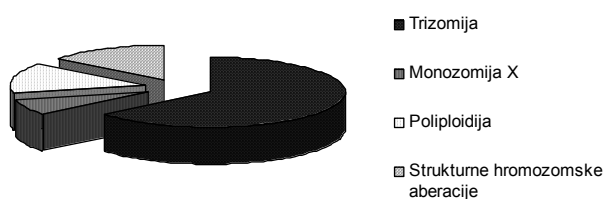
Kod 85,7% aberantnih uzoraka ustanovljena je numerička hromozomska aberacija, dok je kod 14,3% ustanovljena strukturalna hromozomska aberacija (slika 2).

Poliploidija je nađena kod 14,3% svih aberantnih uzoraka. Trizomija polnih hromozoma i monozomija X nađene su kod po 7,1% uzoraka sa aberacijom.



Sl. 2 – Odnos numeričkih i strukturnih hromozomskih aberacija kod slučajeva simetričnog intrauterusnog zastoja u rastu

Među numeričkim hromozomskim aberacijama najzastupljenije bile su trizomije, sa učestalošću od 75% i ujedno su činile 64,3% svih otkrivenih rearanžmana (slika 3).



Sl. 3 – Zastupljenost trizomija u detektovanim hromozomskim aberacijama kod slučajeva simetričnog intrauterusnog zastoja u rastu

Trizomije autozoma nađene su kod 57% svih uzoraka sa aberacijom i činile su 66,6% svih numeričkih aberacija.

Diskusija

Hromozomske aberacije kod 5–15% slučajeva uzrokuju IUZR, mnogo češće kod simetričnog nego kod asimetričnog tipa⁵.

U radu Anandakumara i sar.⁷ incidencija aneuploidija kod fetusa sa asimetričnim IUZR bila je 20%. U našem istraživanju hromozomski rearanžmani kod asimetričnog IUZR nisu nađeni.

Incidencija hromozomskih aberacija kod simetričnog IUZR u ovoj studiji bila je 12,2%. Zastupljenost trizomija bila je čak 64,3%.

Najčešća fenotipska karakteristika fetusa sa triploidijom, Edwardovim i Turnerovim sindromom je IUZR^{5,8}.

Prenatalne studije 2. i 3. trimestra pokazale su visoku prevalenciju aneuploidija u teškim slučajevima IUZR. Triploidija i trizomija 18 udružene su sa teškim, a trizomija 13 i

monozomija X sa blagim zastojem u rastu. Trizomija 21, u većini slučajeva, ne utiče na rast fetusa⁸.

Našim istraživanjem ustanovljena je jednaka zastupljenost triploidije i trizomije 13, 18 i 21 kod IUZR.

Istraživanje Yeagashia i sar.⁹ pokazalo je da gubitak SHOX gena, lociranog na terminalnom segmentu kratkog kraka X hromozoma, utiče na rast *in utero* kod Turnerovog sindroma. U našoj studiji monozomija X hromozoma nađena je samo u jednom slučaju.

Najveći broj aneuploidija nastaje kao posledica nerazdvajanja hromozoma (*nondisjunction*) u mejozi jednog od roditelja. Nerazdvajanje hromozoma se, prema podacima iz literature, kod 62% aneuploidija dešava u prvoj, a kod 15% u drugoj mejotičkoj deobi majke. Kod 12% slučajeva, prema istim podacima, aneuploidija nastaje zbog nerazdvajanja hromozoma u prvoj mejotskoj deobi, a kod 11% slučajeva drugoj mejotskoj deobi kod oca¹⁰.

Nerazdvajanje u mejozi majke uzrok je 90% slučajeva trizomije 21, 100% slučajeva trizomije 16, ali samo 20–30% slučajeva monozomije X¹¹. Triploidije, takođe, u najvećem broju slučajeva nastaju kao posledica nerazdvajanja u mejozi majke.

Grati i sar.¹² otkrili su da su mozaične trizomije hromozoma 2, 7 i 14, sa čak manje od 5% trizomičnih ćelija, uzrok teških IUZR fetusa i pokazali da nebalansiran kariotip tokom razvoja embriona može dovesti do ranih poremećaja funkcije placente, a samim tim i do IUZR.

U radu Odibo i sar.¹³ pokazano je da su godine majke nezavisan faktor rizika za pojavu IUZR. U našem radu prosečna starost trudnica iznosila je 27,5 godina. Ovo se može objasniti činjenicom da su trudnice starije od 35 godina uključene u skrining hromozomskih aberacija ploda, najčešće iz uzoraka amnijske tečnosti.

Zastupljenost hromozomskih rearanžmana bila je približno jednaka među fetusima oba pola.

Zaključak

Dobijeni podaci ukazuju na to da je kod približno 12% slučajeva hromozomska aberacija uzrok pojave IUZR fetusa, isključivo kod simetričnog IUZR, da su hromozomski rearanžmani koji uzrokuju IUZR heterogeni i da su aberacije autozoma, većinom trizomije autozoma, najčešće hromozomske aberacije koje uzrokuju IUZR. Potrebno je ukazati i na neophodnost prenatalne dijagnostike hromozomskih aberacija kod svakog slučaja ultrazvučne dijagnoze simetričnog intrauterusnog zastoja u rastu.

L I T E R A T U R A

1. Wollmann HA. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res* 1998; 49 Suppl 2: 1–6.
2. Intensive Care Nursery House Staff Manual. Intrauterine Growth Retardation. UCSF Children's Hospital at UCSF Medical Center 2004. Available from: http://www.ucsfhealth.org/childrens/health_professionals/manuals/21_IUG.pdf
3. Carrera JM. Ultrasonographic diagnosis of intrauterine growth restriction. In: Kurjak A, Chervenak FA, editors. Donald school textbook of ultrasound in obstetrics and gynecology. 1st ed. New Delhi: Jaypee; Medical Publishers; 2004. p. 224–44.
4. Kliegman RM. Intrauterine growth retardation. In: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. Neonatal-perinatal medicine: diseases of the

- fetus and newborn infant. Volume II. 6th ed. St. Louis: Mosby; 1997.
5. Kay H. Fetal Intrauterine Growth Restriction (IUGR). GE Healthcare 2001. Available from: <http://www.iame.com/learning/inar/ingr.html>
 6. Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal-perinatal medicine. 5th ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1992.
 7. Anandakumar C, Chew S, Wong YC, Malarvisly G, Po LU, Ratnam SS. Early asymmetric IUGR and aneuploidy. J Obstet Gynaecol Res 1996; 22(4): 365–70.
 8. Virmani M. Chromosomal anomalies first and second trimester ultrasound. Int J Hum Genet 2006; Suppl 2/2006: 6–43.
 9. Yaegashi N, Uehara S, Ogawa H, Hanew K, Igarashi A, Okamura K, et al. Association of intrauterine growth retardation with monosomy of the terminal segment of the short arm of the X chromosome in patients with Turner's syndrome. Gynecol Obstet Invest 2000; 50(4): 237–41.
 10. Daniely M, Aviram A, Carp HJ, Shaki R, Barkai G. The association between sporadic somatic parental aneuploidy and chromosomally abnormal placentae in habitual abortions. Early Pregnancy 2001; 5(3): 153–63.
 11. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001.
 12. Grati FR, Miozzo M, Cussani B, Rossella F, Antonazzo P, Gentilin B, et al. Fetal and placental chromosomal mosaicism revealed by QF-PCR in severe IUGR pregnancies. Placenta 2005; 26(1): 10–8.
 13. Odibo AO, Nelson D, Stamilio DM, Sebdev HM, Macones GA. Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction. Am J Perinatol 2006; 23(5): 325–8.

Rad je primljen 7. V 2007.



Procena kliničke depresije udružene sa posttraumatskim stresnim poremećajem

Assessment of clinical depression comorbid with posttraumatic stress disorder

Maja Simonović*, Grozdanko Grbeša*, Tatjana Milenković*,
Miša Radisavljević†

Klinički centar, *Klinika za zaštitu mentalnog zdravlja, neurologiju i psihijatriju
razvojnog doba, Odsek za poremećaje uzrokovane stresom; †Klinika za neurohirurgiju, Niš

Apstrakt

Uvod/Cilj. Udruženost (komorbiditet) posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP) i depresije je pojava često prisutna u kliničkoj praksi. Cilj rada bio je da se utvrdi težina depresije i grupe simptoma koji su najviše izraženi kod kliničke depresije udružene sa PTSP. **Metode.** Ukupno 60 bolesnika sa PTSP evaluirano je i raspoređeno u dve jednake grupe: grupu sa kliničkom depresijom (grupa PTSP-D) i grupu bez kliničke depresije (grupa PTSP) korišćenjem Strukturisanog kliničkog intervjua za *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV)*, axis I poremećaje, istraživačka verzija *Structural Clinical Interview for DSM disorders (SCID-I)*, modifikovani i dijagnostičkih kriterijuma *International Classification of Diseases (ICD-10)*. Nakon toga, primenjeni su instrumenti za procenu prisustva i težine poremećaja: Strukturisani klinički intervjua za PTSP (CAPS-DX), Montgomery-Asberg skala za depresiju (MADRS) i Hamiltonova skala za depresiju sa 17 pitanja (HAMD). Statističke značajnosti razlika između grupa utvrđene su pomoću Studentovog *t* testa i korelacione analize podataka. Vrednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom. **Rezultati.** U grupi PTSD-D prosečna vrednost skora na MADRS iznosila je 30,4, a na HAMD instrumentu 31,2. Grupa simptoma: umor i gubitak energije, ukočenost osećanja, suicidalne misli i napetost najviše doprinosi ukupnoj težini depresije na MADRS instrumentu, dok grupa simptoma: suicid i gastrointestinalni telesni simptomi, osećanje krivice, hipohondrija, rad i aktivnost, psihička anksioznost, agitacija, a potom i gubitak telesne težine, genitalni simptomi i telesna anksioznost najviše doprinosi ukupnoj težini depresije na HAMD instrumentu u grupi PTSD-D. U grupi PTSP prosečan skor na MADRS instrumentu bio je 16,97, a na HAMD instrumentu 16,03. **Zaključak.** Klinička depresija udružena sa posttraumatskim stresnim poremećajem predstavlja značajni klinički entitet sa dominacijom različite grupe simptoma između grupa PTSP i PTSD-D na HAMD instrumentu. Identifikacija težine poremećaja i najprominentnijih simptoma ukazuje kliničaru na postojanje udruženosti depresije sa posttraumatskim stresnim poremećajem, sprečava mogućnost previđanja dijagnoze depresivnog poremećaja i upućuje na izbor adekvatnih metoda lečenja navedenih poremećaja.

Ključne reči:
komorbiditet; depresija; stresni poremećaji,
posttraumatski.

Abstract

Background/Aim. Comorbidity of the posttraumatic stress disorder (PTSD) and depression is often recognized in the clinical practice. The aim of the paper was to determine the severity of depression and the group of symptoms which are the most prominent in clinical depression comorbid with PTSD. **Methods.** Totally 60 patients were assessed and divided into the experimental and control group using the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Investigator Version (SCID-I, modified) (SCID for DSM-IV) and ICD-10 diagnostic criteria. The presence and the severity of the disorders were assessed by means of the following instruments: Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-IV (CAPS-DX), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) and 17-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD). The differences between groups were evaluated using Student *t* test and by means of the correlational analysis of the data with $p < 0.05$. **Results.** The obtained results showed that depression which was comorbid with PTSD was of significant clinical severity with 31.20 score on HAMD and 30.43 score on MADRS in PTSD-D group. The group of the symptoms: lassitude, inability to feel, suicidal thoughts and inner tension contributed mostly to the global severity of the comorbid clinical depression on MADRS. The group of the symptoms: suicide and somatic symptoms, gastrointestinal, guilt, hypochondriasis, work and activity, anxiety psychic, agitation, and weight loss, genital symptoms and anxiety somatic contributed mostly to the global severity of comorbid clinical depression on HAMD. The average score was 16.03 and 16.97 on HAMD and MADRS, respectively in PTSD group. **Conclusion.** Depression which is comorbid with posttraumatic stress disorder represents significant clinical entity with domination of the different groups of symptoms between the groups PTSD and PTSD-D on HAMD. Identification of aforementioned severity of illness and delineated group of symptoms lead the clinician to establish the diagnosis of depression, reduce the risk of diagnostic omission of the depression and enable the clinician to choose the optimal treatment method for the delineated disorders.

Key words:
comorbidity; depression; stress disorders, post-traumatic.

Uvod

Udruženost (komorbiditet) depresije i posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP) je pojava prepoznatljiva u kliničkoj praksi¹⁻³, ali i potvrđena u istraživanjima⁴⁻⁷. U kliničkom radu javila se teškoća u tumačenju simptoma navedenih od strane bolesnika s obzirom da postoji značajno preklapanje simptomatologije depresije i PTSP⁸. U istraživanjima uočen je problem kome poremećaju pripisati nađene neurobiološke promene^{9,10}. U planiranju lečenja pojavila se potreba da se razviju tehnike tretmana koje deluju na kompleksnu prezentaciju simptoma¹¹. U tom smislu data je preporuka da se precizno definišu elementi kliničke slike koji ukazuju na postojanje udruženosti navedenih poremećaja i učini precizna karakterizacija simptoma kliničke depresije koja se javlja udruženo sa PTSP^{12,13}.

Cilj rada bio je procena težine simptoma i grupe simptoma depresije koji su najviše izraženi kod kliničke depresije udružene sa PTSP.

Metode

Istraživanje je sprovedeno u Savetovalištu za poremećaje uzrokovane stresom Klinike za zaštitu mentalnog zdravlja u Nišu u periodu jul 1999–decembar 2000. godine. U istraživanje bili su uključeni ispitanici muškog pola, učesnici borbenih dejstava i izloženi ratnoj traumi u periodu 1998–1999, koji su se u periodu istraživanja konsektivno javili za lečenje i kod kojih je postavljena dijagnoza PTSP. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa preporukama ekspertskog tima za istraživanja PTSP kao komparativna studija¹⁴. Ono je obuhvatilo 60 bolesnika sa PTSP: 30 bolesnika predstavljalo je grupu sa kliničkom depresijom (grupa PTSP-D) i 30 grupu bez kliničke depresije (PTSP). U PTSP-D grupi nalazili su se ispitanici koji su ispunjavali

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV) kriterijume za PTSP udružen sa velikom (major) depresivnom epizodom (u daljem tekstu: grupa PTSP-D). U grupi PTSP nalazili su se bolesnici koji su ispunjavali DSM-IV kriterijume samo za PTSP. Bolesnici su inicijalno dijagnostikovani primenom Strukturisanog kliničkog intervjua za DSM-IV axis I poremećaje, istraživačka verzija *Structured Clinical Interview for DSM Disorders* (SCID-I, modifikovani) i na osnovu dijagnostičkih kriterijuma *International Classification of Diseases* (ICD – 10) i bili su raspoređeni u grupe PTSP-D i PTSP^{15,16}. Ispitivane su demografske varijable: starost, obrazovna struktura, bračni status i tok bolesti (dužina trajanja simptoma), a nakon toga primenjeni su instrumenti za evaluaciju prisustva i težine simptoma bolesti: Strukturisani klinički intervjua za posttraumatski stresni poremećaj (CAPS-DX)¹⁷, Montgomery-Asberg skala za depresiju (MADRS)¹⁸ i Hamiltonova skala za depresiju, varijanta od 17 pitanja (HAM-D)¹⁹. Podaci su analizirani korišćenjem metoda osnovne deskriptivne analize (srednja vrednost, standardna devijacija, koeficijent varijacije). Da bi se utvrdile statističke značajnosti razlika između grupa korišćen je Studentov *t* test, kao i rezultati korelacione analize podataka. Vrednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom.

Rezultati

Ispitivanje demografskih obeležja pokazalo je da je prosečna starost ispitanika u grupi PTSP-D iznosila $34,2 \pm 9,2$, a u grupi PTSP $31,1 \pm 3,7$ godina, bez statistički značajne razlike (tabela 1). Obe grupe u svojoj obrazovnoj strukturi imale su najviše ispitanika sa srednjim obrazovanjem: grupa PTSP-D 27%, grupa PTSP 26% (tabela 2). U grupi ispitanika sa PTSP bilo je statistički značajno više ispitanika koji su u braku (80%), nego u grupi PTSP-

Tabela 1

Starost ispitanika i trajanje poremećaja u ispitivanim grupama

Parametar	PTSP-D		PTSP		<i>t</i>	<i>p</i>
	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD		
Starost (god.)	34,23	\pm 9,24	31,13	\pm 7,75	1,41	0,1643
Trajanje poremećaja (mes)	11,17	\pm 9,23	7,07	\pm 3,72	2,26	0,0278

PTSP – posttraumatski stresni poremećaj

PTSP-D – posttraumatski stresni poremećaj udružen sa depresijom

Tabela 2

Obrazovna struktura i bračni status ispitanika

Parametri	PTSP-D (n = 30)		PTSP (n = 30)	
	n	%	n	%
Obrazovanje				
– osnovno	1	3,33	2	6,67
– srednje	27	90,00	26	86,67
– fakultetsko	2	6,67	2	6,67
Bračno stanje				
– oženjen	13	43,33	24	80,00
– neoženjen	16	53,33	5	16,67
– razveden	0	0,00	1	3,33
– udovac	1	3,33	0	0,00

PTSP – posttraumatski stresni poremećaj

PTSP-D – posttraumatski stresni poremećaj udružen sa depresijom

D (43%) ($p < 0,01$). U grupi PTSP-D čak 53,3% ispitanika nije stupilo u brak (tabela 2). Ispitanici u grupi PTSP-D pokazali su znatno duže trajanje simptoma ($11,17 \pm 9,23$ meseci), u odnosu na grupu PTSP ($7,07 \pm 3,72$) meseci (tabela 1).

Prosečna vrednost ukupnog skora na MADRS u grupi PTSP-D iznosila je $30,4 \pm 3,74$, a u grupi PTSP $16,97 \pm 2,58$ (tabela 3).

Prosečne vrednosti ukupnog skora na HAMD u grupi PTSP-D iznosile su $31,2 \pm 3,52$, a u grupi PTSP $16,03 \pm 2,43$ (tabela 3). Dakle, vrednosti ukupnog skora HAMD instrumenta bile su skoro upola manje u grupi PTSP od odgovarajućih vrednosti grupe PTSP-D.

Rezultati korelacione analize podataka dali su odgovor na pitanje koji simptomi depresije najviše doprinose ukup-

spavanja ($p < 0,05$), dok povezanost sa ostalim parametrima nije bila značajna (tabela 6).

U grupi PTSP-D najveća i statistički značajna povezanost ukupnog skora MADRS instrumenta bila je sa simptomima: umor i gubitak energije, ukočenost osećanja, doživljena tuga ($p < 0,001$), vidljiva tuga i suicidalne misli ($p < 0,01$), smetnje spavanja i napetost ($p < 0,05$), dok povezanost sa ostalim parametrima nije bila značajna (tabela 6).

Kod ispitanika iz grupe PTSP postojala je statistički značajna povezanost ukupnog skora na HAMD sa simptomima: anksioznost telesna ($p < 0,001$), depresivno raspoloženje, rad i aktivnost, anksioznost psihička ($p < 0,01$), a potom i sa simptomima: insomnija rana, insomnija kasna, retardacija i genitalni simptomi ($p < 0,05$) (tabela 7).

Tabela 3

Vrednosti ukupnog skora CAPStot, MADRStot, HAMDtot u eksperimentnoj (PTSP-D) i kontrolnoj (PTSP) grupi ispitanika

	PTSP-D			PTSP			<i>t</i>	<i>p</i>
	\bar{x}	\pm	SD	\bar{x}	\pm	SD		
CAPStot	98,47	\pm	10,13	84,37	\pm	11,87	4,95	0,0000
MADRStot	30,43	\pm	3,74	16,97	\pm	2,58	16,24	0,0000
HAMDtot	31,20	\pm	3,52	16,03	\pm	2,43	19,44	0,0000

CAPS – Strukturisani klinički intervju za posttraumatski stresni poremećaj

MADRS – Montgomery-Asbergova skala za depresiju

HAMD – Hamiltonova skala za depresiju

PTSP – posttraumatski stresni poremećaj

PTSP-D – posttraumatski stresni poremećaj udružen sa depresijom

Tabela 4

Vrednosti instrumenta MADRS u eksperimentnoj (PTSP-D) i kontrolnoj grupi (PTSP) ispitanika

MADRS	PTSP-D			PTSP			<i>t</i>	<i>p</i>	
	\bar{x}	\pm	SD	\bar{x}	\pm	SD			
M1	vidljiva tuga	3,70	\pm	0,60	1,70	\pm	0,75	11,44	0,0000
M2	doživljena tuga	3,57	\pm	0,63	2,07	\pm	0,64	9,18	0,0000
M3	napetost	3,50	\pm	0,63	2,90	\pm	0,66	3,60	0,0007
M4	smetnje spavanja	4,70	\pm	1,06	3,33	\pm	0,88	5,44	0,0000
M5	smetnje apetita	1,53	\pm	1,31	0,70	\pm	0,92	2,86	0,0058
M6	smetnje u koncentraciji	2,20	\pm	0,71	1,40	\pm	0,86	3,93	0,0002
M7	umor i gubitak energije	3,13	\pm	0,82	1,53	\pm	0,82	7,56	0,0000
M8	ukočenost osećanja	3,47	\pm	0,57	2,43	\pm	0,50	7,43	0,0000
M9	pesimističke misli	2,93	\pm	1,01	0,73	\pm	0,83	9,20	0,0000
M10	suicidne misli	1,70	\pm	1,12	0,17	\pm	0,38	7,11	0,0000
MADRStot	(Ukupni skor)	30,43	\pm	3,74	16,97	\pm	2,58	16,24	0,0000

MADRS – Montgomery-Asbergova skala za depresiju

PTSP – posttraumatski stresni poremećaj

nom skoru na MADRS instrumentu (tabela 4), a koji ukupnom skoru na HAMD instrumentu (tabela 5) u obe grupe ispitanika.

Izračunati Pearsonovi koeficijenti linearne korelacije i pripadajuće vrednosti Studentovog *t* testa u grupi PTSP ukazuju da je najveća i značajna povezanost ukupnog skora MADRS instrumenta sa simptomima: vidljiva tuga, doživljena tuga ($p < 0,001$), pesimističke misli ($p < 0,01$) i smetnje

Kod ispitanika u grupi PTSP-D postojala je statistički značajna povezanost ukupnog skora HAMD instrumenta sa simptomima: suicidal i gastrointestinalni telesni simptomi ($p < 0,001$), osećanje krivice, hipohondrija, rad i aktivnost, psihička anksioznost i agitacija ($p < 0,01$), a potom i sa gubitkom telesne težine, genitalnim simptomima i telesnom anksioznošću ($p < 0,05$) (tabela 7).

Tabela 5

Vrednosti instrumenta HAMD u eksperimentalnoj (PTSP-D) i kontrolnoj (PTSP) grupi ispitanika

HAMD	PTSP-D		PTSP		<i>t</i>	<i>p</i>
	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD		
H1	depresivno raspoloženje	3,07 ± 0,45	1,53 ± 0,57	11,55	0,0000	
H2	osećanje krivice	2,03 ± 0,41	1,03 ± 0,41	9,36	0,0000	
H3	suicid	1,17 ± 0,87	0,00 ± 0,00	7,31	0,0000	
H4	insomnija (rana)	1,97 ± 0,18	1,77 ± 0,57	1,84	0,0716	
H5	insomnija (srednja)	1,97 ± 0,18	1,90 ± 0,31	1,03	0,3087	
H6	insomnija (kasna)	1,93 ± 0,25	1,83 ± 0,46	1,04	0,3023	
H7	rad i aktivnosti	3,10 ± 0,96	1,50 ± 0,68	7,44	0,0000	
H8	retardacija	1,23 ± 0,68	0,47 ± 0,51	4,95	0,0000	
H9	agitacija	2,17 ± 0,75	1,20 ± 0,55	5,71	0,0000	
H10	anksioznost – psihička	2,27 ± 0,58	1,37 ± 0,49	6,47	0,0000	
H11	anksioznost – telesna	2,73 ± 0,52	1,60 ± 0,50	8,61	0,0000	
H12	telesni simptomi (gastrointestinalni)	1,63 ± 0,49	0,20 ± 0,41	12,32	0,0000	
H13	telesni simptomi (opšti)	2,00 ± 0,00	0,90 ± 0,71	8,46	0,0000	
H14	genitalni simptomi	1,80 ± 0,48	0,17 ± 0,38	14,55	0,0000	
H15	hipohondrija	0,83 ± 0,79	0,53 ± 0,78	1,48	0,1437	
H16	gubitak telesne težine	1,13 ± 0,82	0,03 ± 0,18	7,18	0,0000	
H17	uvid u bolest	0,17 ± 0,53	0,00 ± 0,00	1,72	0,0907	
HAMDtot	(ukupni skor)	31,20 ± 3,52	16,03 ± 2,43	19,44	0,0000	

HAMD – Hamiltonova skala za depresiju

PTSP-D – posttraumatski stresni poremećaj udružen sa depresijom

PTSP – posttraumatski stresni poremećaj

Tabela 6

Korelacije izolovanih simptoma MADRS sa ukupnim skorom MADRStot u eksperimentalnoj (PTSP-D) i u kontrolnoj grupi (PTSP) ispitanika

PTSP-D	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
<i>r</i>	0,54	0,60	0,49	0,37	0,18	0,32	0,73	0,64	0,35	0,50
<i>t</i>	3,40	3,95	2,98	2,08	0,95	1,76	5,73	4,46	2,00	3,07
<i>p</i>	0,0020	0,0005	0,0058	0,0463	0,3491	0,0896	0,0000	0,0001	0,0552	0,0046
PTSP	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
<i>r</i>	0,62	0,59	0,20	0,43	0,23	0,24	0,24	0,44	0,46	0,04
<i>t</i>	4,17	3,83	1,08	2,51	1,25	1,31	1,29	2,56	2,77	0,22
<i>p</i>	0,0003	0,0006	0,2890	0,0180	0,2226	0,1996	0,2067	0,0158	0,0096	0,8290

MADRS – Montgomery-Asbergova skala za depresiju

PTSP-D – Posttraumatski stresni poremećaj udružen sa depresijom

PTSP – Posttraumatski stresni poremećaj

M1 – M10 – vidi tabelu 4

Tabela 7

Korelacije izolovanih simptoma HAMD sa ukupnim skorom HAMDtot u eksperimentalnoj (PTSP-D) i u kontrolnoj (PTSP) grupi ispitanika

PTSP-D	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H16	H17
<i>r</i>	0,54	0,23	0,61	0,12	0,12	0,29	0,49	0,17	0,47	0,48	0,41	0,60	–	0,41	0,50	0,43	-0,26
<i>t</i>	3,36	1,26	4,03	0,63	0,63	1,58	3,01	0,90	2,84	2,87	2,35	4,01	–	2,37	3,02	2,54	1,42
<i>p</i>	0,0022	0,2167	0,0004	0,5340	0,5340	0,1252	0,0054	0,3760	0,0082	0,0075	0,0255	0,0004	–	0,0246	0,0053	0,0166	0,1672
PTSP	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H16	H17
<i>r</i>	0,56	-0,10	–	0,41	0,28	0,44	0,47	0,41	–	0,48	0,72	0,06	0,38	0,41	0,15	-0,31	–
<i>t</i>	3,56	0,55	–	2,35	1,57	2,57	2,80	2,36	–	2,91	5,55	0,33	2,18	2,35	0,83	1,75	–
<i>p</i>	0,0013	0,5839	–	0,0259	0,1280	0,0157	0,0089	0,0254	–	0,0069	0,0000	0,7414	0,0375	0,0258	0,4134	0,0910	–

HAMD – Hamiltonova skala za depresiju

PTSP-D – posttraumatski stresni poremećaj udružen sa depresijom

PTSP – posttraumatski stresni poremećaj

H1 – H17 – vidi tabelu 5

Diskusija

U poređivanju demografskih varijabli grupe PTSP-D i grupe PTSP pokazalo je da nema značajne razlike u starosti ispitanika. Ispitanici sa pridruženom kliničkom depresijom (PTSP-D) pokazali su duže trajanje poremećaja. Dobijeni podaci bili su u skladu sa podacima iz literature. Pridružena depresija bila je povezana sa dužim trajanjem posttraumatskog stresnog poremećaja¹⁻³. Obe grupe u obrazovnoj strukturi imale su najviše ispitanika sa srednjim obrazovanjem, a u grupi PTSP bilo je statistički značajno više ispitanika koji su bili u braku nego u grupi PTSP-D, u kojoj čak nešto više od 50% ispitanika još uvek nije bilo stupilo u brak. Bračno stanje je varijabla koja na složen način utiče na tok bolesti – privrženost bliskog interpersonalnog odnosa predstavlja zaštitni faktor, porodica i deca zahtevaju i pomažu psihološku integraciju. Ispitanici u našem istraživanju bili su relativno mladi u periodu traume, a rezultati su pokazali da više od 50% pripadnika grupe PTSP-D još nije bilo stupilo u brak. Imajući na umu kompleksan uticaj traumatizacije na afektivnu reaktivnost i sposobnost vezivanja smatramo da ovu pojavu treba imati na umu, posebno u grupi PTSP-D u kojoj i trauma i depresija ispoljavaju svoje razorne efekte⁸.

Analiza težine depresije pokazala je da je prosečna vrednost ukupnog skora MADRS instrumenta u grupi PTSP-D iznosila 30,43, a u kontrolnoj grupi (PTSP) 16,97. Naši rezultati bili su u skladu sa preporukama ekspertskog tima za proučavanje posttraumatskog stresnog poremećaja da vrednosti MADRS veće od 20 sigurno ukazuju na postojanje depresije udružene sa posttraumatskim stresnim poremećajem, a da vrednosti MADRS instrumenta niže od 20 mogu da budu rezultat preklapanja simptomatologije posttraumatskog stresnog poremećaja i depresije¹⁴.

Prosečne vrednosti ukupnog skora HAMD instrumenta u grupi PTSP-D iznosile su 31,20, a u grupi PTSP 16,03. Dobijene visoke vrednosti na HAMD instrumentu u grupi PTSP zahtevale su tumačenje, a dilema je odražavala primarni motiv zbog kojeg je i rađeno istraživanje. Vrednosti HAMD instrumenta u grupi PTSP tumačene su na sledeći način: preklapanjem simptomatologije depresije i posttraumatskog stresnog poremećaja i činjenicom da osobe koje su traumatizovane razvijaju širok niz tegoba i ispoljavaju globalnu i široku sliku uznemirenosti koja odražava brojne različite simptome¹. Osim navedenog, naše je mišljenje da se sniženo raspoloženje mora očekivati nakon tragičnih traumatskih događaja i u skladu je sa stavovima savremenih psihoanalitičara koji tvrde da je zauzimanje depresivne pozicije zreliji ishod od zauzimanja paranoične ili shizofrene pozicije, a da je depresija opasna samo ako postane klinički signifikantna²⁰.

Visoki skorovi dobijeni na instrumentima za merenje težine depresivne epizode u grupi PTSD-D potvrdili su pretpostavku da je depresija pridružena posttraumatskom stresnom poremećaju značajan klinički entitet visokog intenziteta. Opasnost previdanja pridružene depresije u posttraumatskoj psihopatologiji je velika, a depresija je ta koja je opasna – ona na biološkom, afektivnom i kognitivnom nivou unosi promene i utiče na tok posttraumatskog stresnog poremećaja. Na biološkom nivou unosi specifične abnormalnosti na nivou

neurotransmitera, receptora i indukcijom genske ekspresije²¹. Na afektivnom nivou, unosi intenzivna i složena emocionalna doživljavanja tuge i krivice²². Na kognitivnom nivou, unosi memorijske reprezentacije koje odražavaju evaluativnu i elaborativnu kogniciju koja je depresivne prirode, ometa oporavak, doprinosi tragičnoj proceni ishoda i nosi rizik od suicida²³.

Rezultati korelacione analize ukazali su na grupu simptoma koji najviše doprinose ukupnim skorovima na instrumentima za procenu depresije. U grupi PTSP visini skora na MADRS doprinose simptomi koji su deo emocionalne reaktivnosti nakon ekstremnih traumatskih događaja ili afektivne komponente posttraumatskog stresnog poremećaja: tuga, pesimističke misli i smetnje spavanja. Pored prethodno navedenih simptoma, MADRS skor u grupi PTSP-D doprinose i dodatni simptomi: napetost, umor i gubitak energije, ukočenost osećanja i misli o suicidu. Navedeni, dodatno razvijeni simptomi, možda najbolje opisuju prirodu kliničke depresije koja je povezana sa posttraumatskim stresnim poremećajem². Smatramo da na ovu kombinaciju simptoma treba misliti prilikom dijagnostike posttraumatske psihopatologije.

Naši rezultati u skladu su sa rezultatima Blanka²⁴ koji navodi da na razvoj depresije udružene sa posttraumatskim stresnim poremećajem ukazuje pojava hronične iscrpljenosti i gubitka energije, osećanje krivice, pad samopouzdanja, beznađe i bespomoćnost i rekurentne misli o smrti i suicidnosti.

Rezultati pokazuju da vrednostima HAMD skora u grupi PTSP doprinose simptomi koji su deo emocionalne i vegetativne reaktivnosti nakon ekstremnih traumatskih događaja: anksioznost telesna, depresivno raspoloženje, rad i aktivnost, anksioznost psihička, insomnija rana, insomnija kasna, retardacija i genitalni simptomi. Kod ispitanika grupe PTSP-D ukupnom skorom HAMD instrumenta doprinosi potpuno različita grupa simptoma: suicid i gastrointestinalni telesni simptomi, osećanje krivice, hipohondrija, pad rada i aktivnosti, psihička anksioznost, agitacija, gubitak telesne težine, genitalni simptomi i telesna anksioznost.

Analiza pojedinačnih simptoma HAMD instrumenta pokazala je da on opisuje tipične depresivne simptome kod obe grupe ispitanika. Iako je na prvi pogled izgledalo da je HAMD instrument dalek od posttraumatskog stresnog poremećaja i depresije koja se javlja nakon traume, pokazao se kao precizan za procenu prisustva i težine komorbidne depresije kod naših ispitanika. Dobijeni rezultati su u skladu sa podacima koje takođe navodi Blank²⁴: pojava gubitka ili dobitanja na težini, psihomotorna agitacija ili retardacija i visoko generalizovano osećanje bezvrednosti i krivice predstavljaju simptome koji upućuju na razvoj depresije značajne kliničke težine.

Činjenica da su i navedeni rezultati u skladu sa rezultatima retkih istraživanja koja su nađena u literaturi, navodi na zaključak da će njihova analiza doprineti boljem razumevanju i karakterizaciji depresije koja je povezana sa posttraumatskim stresnim poremećajem.

Dobijeni rezultati važni su sa kliničkog stanovišta. Identifikacija navedene grupe simptoma na MADRS instrumentu kod traumatizovanih bolesnika: napetost, umor i gubitak energije, ukočenost osećanja i misli o suicidu, upućuju

kliničara na prisustvo depresije. Primena HAMD instrumenta omogućava detekciju depresije ozbiljne kliničke težine na koju ukazuju simptomi: misli o suicidu, gastrointestinalni telesni simptomi, osećanje krivice, hipohondrija, pad rada i aktivnosti, psihička anksioznost i agitacija, a potom i gubitak telesne težine, genitalni simptomi i telesna anksioznost. Rezultati su važni i sa istraživačkog stanovišta, jer odražavaju vezu anksioznih i poremećaja raspoloženja, oslikavaju mogući mehanizam međudejstva navedenih poremećaja i pružaju dublji uvid u kompleksnu ljudsku reaktivnost na ekstremne traumatske doživljaje^{20,25}.

Zaključak

Depresija udružena sa posttraumatskim stresnim poremećajem predstavlja entitet značajne kliničke težine.

Grupa simptoma: napetost, gubitak energije, ukočenost osećanja i misli o smrti najviše doprinosi ukupnoj težini depresije na MADRS instrumentu. Grupa simptoma: misli o suicidu, gastrointestinalni telesni simptomi, osećanje krivice, hipohondrija, pad rada i aktivnosti, psihička anksioznost i agitacija, a potom i gubitak težine, genitalni simptomi i telesna anksioznost najviše doprinosi ukupnoj težini depresije na HAMD instrumentu koja je udružena sa posttraumatskim stresnim poremećajem i označava razvoj depresije značajne kliničke težine. Identifikacija navedene težine poremećaja i navedenih simptoma ukazuje kliničaru na postojanje depresije, sprečava mogućnost previđanja dijagnoze depresivnog poremećaja i upućuje na izbor adekvatnih metoda tretmana navedenih poremećaja.

L I T E R A T U R A

- Briere J, Spinazzola J. Phenomenology and psychological assessment of complex posttraumatic states. *J Trauma Stress* 2005; 18(5): 401–12.
- Kilpatrick DG, Ruggiero KJ, Acierno R, Saunders BE, Resnick HS, Best CL. Violence and risk of PTSD, major depression, substance abuse/dependence, and comorbidity: results from the National Survey of Adolescents. *J Consult Clin Psychol* 2003; 71(4): 692–700.
- Shumake J, Gonzalez-Lima F. Brain systems underlying susceptibility to helplessness and depression. *Behav Cogn Neurosci Rev* 2003; 2(3): 198–221.
- Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid "programming" and PTSD risk. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1071: 351–78.
- Southwick SM, Davis M, Horner B, Cabill L, Morgan CA 3rd, Gold PE, et al. Relationship of enhanced norepinephrine activity during memory consolidation to enhanced long-term memory in humans. *Am J Psychiatry* 2002; 159(8): 1420–2.
- Bleich A, Kostlosky M, Dolev A, Lerer B. Post-traumatic stress disorder and depression. An analysis of comorbidity. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 479–82.
- Blanchard EB, Buckley TC, Hickling EJ, Taylor AE. Posttraumatic stress disorder and comorbid major depression: is the correlation an illusion? *J Anxiety Disord* 1998; 12(1): 21–37.
- van der Kolk BA. Clinical implications of neuroscience research in PTSD. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1071: 277–93.
- Goenjian AK, Steinberg AM, Najarian LM, Fairbanks LA, Tashjian M, Pynoos RS. Prospective study of posttraumatic stress, anxiety, and depressive reactions after earthquake and political violence. *Am J Psychiatry* 2000; 157(6): 911–6.
- Yehuda R, Siever LJ, Teicher MH, Levengood RA, Gerber DK, Schmeidler J, et al. Plasma norepinephrine and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol concentrations and severity of depression in combat posttraumatic stress disorder and major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44(1): 56–63.
- Levine J, Cole DP, Chengappa KN, Gershon S. Anxiety disorders and major depression, together or apart. *Depress Anxiety* 2001; 14(2): 94–104.
- Spinazzola J, Blaustein M, van der Kolk BA. Posttraumatic stress disorder treatment outcome research: The study of unrepresentative samples? *J Trauma Stress* 2005; 18(5): 425–36.
- Keane TM, Kaloupek DG. Comorbid psychiatric disorders in PTSD. Implications for research. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 821: 24–34.
- Charney DS, Davidson JR, Friedman M, Judge R, Keane T, McFarlane S, et al. A consensus meeting on effective research practise in PTSD. *CNS Spectrum* 1998; 3(7 Suppl 2): 7–10.
- First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JBW. SCID – I. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders, biometrics research. New York: American Psychiatric Press; 1997.
- WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders. Geneva: WHO; 1992.
- Blake DD, Weathers FW, Nagy LM, Kaloupek DG, Charney DS, Keane TM. Clinician-administrated PTSD scale for DSM-IV. Boston: National Center for PTSD, Behavioural Science Division – Boston VA Medical Center, Neurosciences Division – West Haven VA Medical Center; 1997.
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382–9.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56–62.
- Garland C. Thinking about trauma. In: Scharff JS, editor. Understanding trauma: a psychoanalytical approach. London: Duckworth; 2000. p. 9–31.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301(5631): 386–9.
- Reynolds M, Brewin CR. Intrusive memories in depression and posttraumatic stress disorder. *Behav Res Ther* 1999; 37(3): 201–15.
- Reynolds M, Brewin CR. Intrusive cognitions, coping strategies and emotional responses in depression, post-traumatic stress disorder and a non-clinical population. *Behav Res Ther* 1998; 36(2): 135–47.
- Blank AS Jr. Clinical detection, diagnosis, and differential diagnosis of post-traumatic stress disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1994; 17(2): 351–83.
- Liotti M, Mayberg HS, McGinnis S, Brannan SL, Jerabek P. Unmasking disease-specific cerebral blood flow abnormalities: mood challenge in patients with remitted unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159(11): 1830–40.

Rad je primljen 7. IX 2007.



Učestalost i karakteristike metaboličkih poremećaja kod bolesnika lečenih hroničnim hemodijalizama

Frequency and characteristics of metabolic disorders in patients on haemodialysis

Radojica Stolić*, Goran Trajković†, Vladan Perić*, Aleksandar Jovanović*,
Dragica Stolić‡, Saša Sovtić*, Gordana Šubarić-Gorgieva*

Medicinski fakultet, *Interna klinika, †Institut za medicinsku statistiku i informatiku,
Pristina/Kosovska Mitrovica; ‡Dom zdravlja, Pristina

Apstrakt

Uvod/Cilj. Metabolički sindrom i malnutricija jesu metaboličke abnormalnosti koje značajno karakterišu bolesnike na hemodijalizi. Cilj rada bio je da se utvrdi incidencija i odrede karakteristike metaboličkih disbalansa bolesnika na hemodijalizi. **Metode.** Studija je obuhvatila 124 bolesnika koji se leče hroničnim hemodijalizama u Kliničkom centru Kragujevac. Analizirane su demografske i antropometrijske karakteristike ispitanika. Od kliničkih karakteristika određivana je navika pušenja cigareta, dužina dijaliziranja, arterijski pritisak i prisustvo kardioloških oboljenja i dijabetes melitusa. Rutinske biohemijske analize rađene su standardnom laboratorijskom procedurom. **Rezultati.** Metabolički sindrom utvrđen je kod 29,8% ispitanika. Bolesnici sa metaboličkim sindromom bili su stariji u odnosu na bolesnike bez metaboličkog sindroma ($58,45 \pm 12,91$ vs $52,25 \pm 11,63$ godina). Vrednosti sistolnog pritiska ($143,88 \pm 19,75$ vs $133,01 \pm 22,93$ mmHg; $p = 0,014$), indeksa telesne mase ($21,2 \pm 3,71$ vs $19,4 \pm 2,88$ kg/m²; $p = 0,001$), masna masa tela ($19,57 \pm 8,47$ vs $16,45 \pm 5,82\%$; $p = 0,0002$) i obima struka ($89 \pm 12,59$ vs $96 \pm 12,34$ cm; $p = 0,0001$) značajno su više kod bolesnika sa metaboličkim sindromom u odnosu na bolesnike bez metaboličkog sindroma. Eritrociti ($3,4 \pm 0,45$ vs $19 \pm 0,53 \times 10^{12}/l$; $p = 0,04$), hemoglobin ($107 \pm 15,76$ vs $101 \pm 13,87$ g/l; $p = 0,009$), glikemija ($9,5 \pm 8,15$ vs $5,6 \pm 1,4$ mmol/l; $p = 0,04$), trigliceridi ($2,44 \pm 1,8$ vs $1,41 \pm 0,64$ mmol/l; $p = 0,007$), HDL holesterol ($1,11 \pm 0,19$ vs $0,82 \pm 0,25$ mmol/l; $p = 0,005$) i albumini ($32,5 \pm 5,6$ vs $29,5 \pm 3,7$ g/l; $p = 0,007$) imali su statistički značajno veće vrednosti kod ispitanika sa metaboličkim sindromom u odnosu na bolesnike bez ovog poremećaja. U grupi ispitanika sa metaboličkim sindromom 21,6% imalo je dijabetes melitus kao etiološki faktor bubrežne insuficijencije, a kod bolesnika bez elemenata za ovu metaboličku abnormalnost, njih 5,7%; ta razlika bila je statistički značajna ($p = 0,008$). **Zaključak.** U našem istraživanju jedna trećina hemodijaliziranih bolesnika ima izražen metabolički sindrom, među kojima dominiraju stariji, gojazni muškarci koji imaju veću koncentraciju triglicerida i više vrednosti glikemije. Kod ovih bolesnika dijabetička nefropatija je najznačajnija etiološka kategorija terminalne bubrežne insuficijencije.

Ključne reči: metabolički sindrom X; pothranjenost; hemodijaliza.

Abstract

Background/Aim. Metabolic syndrome and malnutrition represent metabolic abnormalities which significantly characterize patients on haemodialysis. The aim of the study was to determine the incidence and find characteristics of metabolic disbalance in patients on haemodialysis. **Methods.** The study involved 124 patients on chronic haemodialysis at the Clinical Centre Kragujevac. There were analyzed demographic and anthropometric characteristics of the examined patients. Of clinical characteristics, there were determined smoking habit, time on dialysis, arterial pressure; of comorbide states there were recorded heart diseases and *diabetes mellitus*. Routine biochemical analyses were carried out by a standard laboratory procedure. **Results.** Metabolic syndrome was found in 29.8% of the examined patients. The patients with metabolic syndrome were older as compared to the patients without metabolic syndrome (58.45 ± 12.91 vs 52.25 ± 11.63 years). The values of systolic pressure (143.88 ± 19.75 vs 133.01 ± 22.93 mmHg; $p = 0.014$), body mass index (21.2 ± 3.71 vs 19.4 ± 2.88 kg/m²; $p = 0.001$), fat body mass (19.57 ± 8.47 vs $16.45 \pm 5.82\%$; $p = 0.0002$) and waist scope (89 ± 12.54 vs 96 ± 12.34 cm; $p = 0.0001$) were significantly higher in the patients with metabolic syndrome as compared to those without metabolic syndrome. The values of erythrocytes (3.4 ± 0.45 vs $19 \pm 0.53 \times 10^{12}$; $p = 0.04$) and hemoglobin (107 ± 15.76 vs 101 ± 13.87 g/l; $p = 0.009$), glycaemia (9.5 ± 8.15 vs 5.6 ± 1.4 mmol/l; $p = 0.04$) triglycerides (2.44 ± 1.8 vs 1.41 ± 0.64 mmol/l; $p = 0.007$), HDL cholesterol (1.11 ± 0.19 vs 0.82 ± 0.25 mmol/l; $p = 0.005$) and albumins (32.5 ± 5.6 vs 29.5 ± 3.7 g/l; $p = 0.007$) were statistically higher in the patients with metabolic syndrome than in patients without disturbance. *Diabetes mellitus* was a significant etiological factor of renal insufficiency in the patients with metabolic syndrome ($p = 0.008$). **Conclusion.** In our study approximately 30% of patients on haemodialysis had pronounced metabolic syndrome. The older, more obese men with increased levels of triglycerides and glucose in the serum dominated among them. *Diabetes mellitus* was a leading etiological factor of renal insufficiency in these patients.

Key words: metabolic syndrome X; malnutrition; hemodialysis.

Uvod

Metabolički sindrom označava se u literaturi kao sindrom insulinske rezistencije, sindrom X, intolerancija glukoze, kardiovaskularni dismetabolički sindrom, plurimetabolički sindrom, smrtonosni kvartet, ubojiti sindrom, mrtvački kvartet, sindrom vesternizacije, Reavenov sindrom, ali je bez konsenzusa između vodećih zdravstvenih organizacija u pogledu definicije. Američka organizacija *National Cholesterol Education Programs* (NCEP) definiše metabolički sindrom kao postojanje najmanje tri, od sledećih pet kriterijuma: nivo jutarnje glikemije $> 6,1$ mmol/l, serumski trigliceridi $> 1,7$ mmol/l, serumski HDL holesterol $< 1,04$ mmol/l, krvni pritisak $> 130/85$ mmHg, obim struka ≥ 102 cm za muškarce i ≥ 88 cm za žene¹. Svetska zdravstvena organizacija, međutim, metabolički sindrom definiše postojanjem povišenog nivoa insulina ili koncentracijom glukoze na tašte $5,6$ – $6,0$ mmol/l u kombinaciji sa dva ili više sledećih kriterijuma: androide, abdominalna ili centralna gojaznost, dislipidemija i arterijska hipertenzija. Prvi opis metaboličkog sindroma potiče od Gerry Reavena, 1988. godine, kao sindrom X u koji uključuje *diabetes mellitus*, gojaznost, hipertenziju i dislipidemiju (naziv metabolički sindrom X poznat je i u kardiologiji, što podrazumeva anginozni bol sa urednim kardiološkim statusom). Metabolički sindrom predstavlja koincidentno postojanje više metaboličkih poremećaja² u čijoj se osnovi nalaze najvažniji uzroci ateroskleroze.

Pothranjenost, kao posledica proteinsko-energetske malnutricije kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom koji se leče hroničnim hemodijalizama, značajan je faktor rizika od morbiditeta i mortaliteta, koja se prema raznim studijama kreće u rasponu 5 – 70% ³.

Cilj našeg rada bio je da se utvrdi incidencija i odrede karakteristike metaboličkih poremećaja kod bolesnika lečenih hroničnim hemodijalizama.

Metode

U Odeljenju hemodijalize, Klinike za urologiju i nefrologiju, Kliničkog centra Kragujevac ispitano je, u toku 2006. godine, 124 bolesnika lečenih hroničnim hemodijalizama, prosečne starosti $56,5 \pm 13,48$ godina i prosečnog dijaliznog staža od $57,7 \pm 50,29$ meseci.

Metabolički sindrom određivan je na osnovu karakteristika koje je predložila NCEP organizacija, tj. na osnovu postojanja najmanje tri, od sledećih kriterijuma: nivo jutarnje glikemije $> 6,1$ mmol/l, serumski trigliceridi $> 1,7$ mmol/l, serumski HDL holesterol $< 1,04$ mmol/l, krvni pritisak $> 130/85$ mmHg, obim struka ≥ 102 cm za muškarce i ≥ 88 cm za žene. U studiji su analizirane demografske i antropometrijske karakteristike ispitanika: telesna masa (TM) u kg, telesna visina (TV) u cm izračunavan je indeks telesne mase (ITM) prema formuli: količnik telesne težine izražene u kg i kvadrata telesne visine izražene u m^2 (vrednosti ITM preko 25 kg/m^2 smatraju se faktorom rizika po zdravlje bolesnika), masna telesna masa za muškarce određivana je pomoću formule: $(0,715 \times ITM - 12,1) \times [TV (m)]^2$ (normalne vrednosti masne telesne mase za muškarce su 12 – 20% , granične

21 – 25% , dok su se povišenim smatrale $> 25\%$). Kod žena masna telesna masa izračunavana je pomoću formule: $(0,713 \times BMI - 9,74) \times [TV (m)]^2$ (normalnim smatrale su se vrednosti u rasponu 20 – 30% , graničnim 31 – 33% , a povišenim veće od 33%) i od ostalih antropometrijskih mera meren je obim kukova, obim struka i izračunavan je njihov količnik, *Waist to Hip Ratio* (WHR) indeks (indeks WHR za muškarce iznad 1 , a za žene iznad $0,8$ predstavljao je značajan indikator distribucije abdominalne masti i dobar marker za procenu zdravstvenog rizika)⁴.

Kod svih ispitanika evidentirana je navika pušenja (samo aktivni pušači), dužina dijaliziranja izražena u mesecima i vrednost arterijskog krvnog pritiska. Od pratećih komorbidnih stanja u obzir su uzimana kardiološka oboljenja i *diabetes mellitus*.

Hemataloške analize (eritrociti, leukociti, hemoglobin), urađene su na aparatu COULTER, *flow cytometric* metodom, a ostale biohemijske analize (glikemija, urea, kreatinin, ukupni proteini, albumini, *acidum uricum*, trigliceridi, ukupni holesterol, holesterol niske gustine, holesterol visoke gustine i fibrinogen), spektrofotometrijskom metodom na Ilab-600 aparatu.

Statistička analiza bila je izvedena primenom programa Instat (GraphPad Software Inc. San Diego, USA). Za testiranje hipoteza korišćeni su χ^2 test i Studentov *t* test uz nivo značajnosti $p < 0,05$.

Rezultati

Od 124 bolesnika uključeno u ispitivanje, njih 37 (29,8%), 25 muškaraca (67,6%) i 12 (32,4%) žena, imalo je metabolički sindrom, dok je preostalih 87 (70,2%) bolesnika, 53 (60,9%) muškaraca i 34 (39,1%) žena bilo bez ispoljenih parametara metaboličkog sindroma.

U pomenutoj grupi ispitanika dominiraju muškarci (62,9%); oni su dominantna kategorija i među ispitanicima sa metaboličkim sindromom (67,6%) i među bolesnicima bez metaboličkog sindroma (60,9%). Prosečna starost svih ispitanika bila je $56,5 \pm 13,48$ godina, a grupa bolesnika sa metaboličkim sindromom bila je starija u odnosu na bolesnike bez metaboličkog sindroma ($58,45 \pm 12,91$ vs $52,25 \pm 11,63$ godina). Vrednost sistolnog krvnog pritiska bila je značajno veća kod bolesnika sa metaboličkim sindromom u poređenju sa grupom bolesnika bez metaboličkog sindroma ($143,88 \pm 19,75$ vs $133,01 \pm 22,93$ mmHg; $p = 0,014$). U odnosu na antropometrijske karakteristike ispitivane grupe su se statistički razlikovale u odnosu na indeks telesne mase ($21,2 \pm 3,71$ vs $19,4 \pm 2,88$ kg/m^2 ; $p = 0,001$), masnu telesnu masu ($19,57 \pm 8,47$ vs $16,45 \pm 5,82\%$; $p = 0,0002$) i obim struka ($89 \pm 12,59$ vs $96 \pm 12,34$ cm; $p = 0,0001$) (tabela 1).

Bolesnici sa metaboličkim sindromom imali su značajno veće vrednosti eritrocita ($3,4 \pm 0,45$ vs $19 \pm 0,53$ $10^{12}/l$; $p = 0,04$), hemoglobina ($107 \pm 15,76$ vs $101 \pm 13,87$ g/l; $p = 0,009$), glikemije ($9,5 \pm 8,15$ vs $5,6 \pm 1,4$ mmol/l; $p = 0,04$), triglicerida ($2,44 \pm 1,8$ vs $1,41 \pm 0,64$ mmol/l; $p = 0,007$), HDL holesterola ($1,11 \pm 0,19$ vs $0,82 \pm 0,25$ mmol/l; $p = 0,005$) i albumina ($32,5 \pm 5,6$ vs $29,5 \pm 3,7$ g/l; $p = 0,007$), u odnosu na bolesnike bez ovog poremećaja (tabela 2).

Tabela 1

Demografske, kliničke i antropometrijske karakteristike ispitanika			
Parametri	Bolesnici sa parametrima za metabolički sindrom (n = 37)	Bolesnici bez parametara za metabolički sindrom (n = 87)	p
Pol (m/ž)	25/12	53/34	0,618
Starost (godine)	58,45±12,906	52,25±11,627	0,372
Dužina dijaliziranja (meseći)	54,8±43,4	59,15±53,11	0,63
Sistolni krvni pritisak (mmHg)	143,88±19,75	133,01±22,9	0,014
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)	79,7±10,484	76,3±10,605	0,107
WHR* indeks	1,07±0,056	1,07±0,06	0,356
Masna masa tela (%)	19,57±8,47	16,45±5,819	0,0002
Obim struka (cm)	96±12,336	89±12,593	0,0001
Indeks telesne mase (kg/m ²)	21,2±3,711	19,4±2,885	0,001

* WHR indeks – *Waist to Hip Ratio*

Tabela 2

Vrednosti biohemijskih parametara ispitanika			
Parametri	Bolesnici sa parametrima za metabolički sindrom (n = 37)	Bolesnici bez parametara za metabolički sindrom (n = 87)	p
Eritrociti (× 10 ¹² /l)	3,4±0,45	3,19±0,53	0,04
Leukociti (× 10 ⁹ /l)	6,2±1,87	6,0±1,76	0,81
Hemoglobin (g/l)	107±15,76	101±13,87	0,009
Glikemija (mmol/l)	9,5±8,15	5,6±1,4	0,04
Urea (mmol/l)	24,6±4,9	24,6±5,16	0,97
Kreatinin (μmol/l)	981±288,1	988±229,4	0,39
Albumini (g/l)	32,5±5,6	29,5±3,7	0,007
Ukupni proteini (g/l)	67±10,84	68±9,24	0,339
<i>Acidum uricum</i> (mmol/l)	438± 97,92	416,5±68,74	0,119
Trigliceridi (mmol/l)	2,44±1,28	1,41±0,64	0,007
Ukupni holesterol (mmol/l)	4,60±1,58	4,35±0,89	0,55
HDL holesterol (mmol/l)	1,11±0,19	0,82±0,25	0,005
LDL holesterol (mmol/l)	2,4±2,2	2,52±0,66	0,329
Fibrinogen (μmol/l)	3,99±4,38	4,39±1,01	0,501

Poređenjem ispitanika u odnosu na etiologiju hronične bubrežne slabosti, navike pušenja i prisustva kardiovaskularnog oboljenja, statistički značajna razlika ustanovljena je kod bolesnika kod kojih je *diabetes mellitus* doveo do terminalnog stadijuma bubrežne slabosti ($p = 0,008$) (tabela 3).

vodi kao jedan od najvažnijih uzroka ateroskleroze koja, sa svoje strane, izaziva povećanu incidenciju bolesti srca i krvnih sudova s posledičnim poremećajima funkcije bubrega⁴⁻⁷.

Najnoviji podaci ukazuju da je gojaznost izvor produkcije citokina, kao elementa zapaljenskog sindroma, što, sa

Tabela 3

Poređenje ispitanika u odnosu na etiologiju bubrežne insuficijencije, navike pušenja cigareta i prisustvo kardiovaskularnih oboljenja

Parametri	Bolesnici sa parametrima za metabolički sindrom (n = 37)		Bolesnici bez parametara za metabolički sindrom (n = 87)		p
	n	%	n	%	
Glomerulske bolesti	6	16,2	20	22,9	0,396
Policistični bubrezi	5	13,5	11	12,6	0,895
Hipertenzivna nefropatija	4	10,8	16	18,4	0,294
Hronični pijelonefritis	5	13,5	14	16,1	0,715
Dijabetska nefropatija	8	21,6	5	5,7	0,008
Kardiovaskularna oboljenja	15	40,5	34	39,1	0,483
Pušači	7	18,9	20	23,0	0,615

Diskusija

Metabolički sindrom je skup poremećaja koji podrazumeva poremećaj regulacije masti u telu, rezistenciju na insulin, povišen arterijski krvni pritisak i trbušni tip debljine. Ovakav konglomerat faktora rizika poslednjih se godina na-

svoje strane, povećava endotelnu disfunkciju. Sa druge strane, lučenje adiponektina, kao antizapaljenskog i antiaterogenog hormona smanjeno je što pojačava aterosklozogeni milje gojaznih osoba. Ova povezanost izuzetno je složena i obuhvata multifaktorske elemente (tradicionalne i netradicionalne) za razvoj ateroskleroze, što ovu povezanost metaboličkog

sindroma i hronične bubrežne insuficijencije čini još izvesnijom. I zato je danas sve više u upotrebi termin „glomerulopatija uslovljena gojaznošću“^{2, 7–10}.

Pretpostavlja se da 20–25% ukupnog stanovništva u SAD ima metabolički sindrom. Nije dovoljno jasno kolika je zastupljenost metaboličkog sindroma među bolesnicima sa izraženom bubrežnom insuficijencijom. Procenjeno je da je učestalost metaboličkog sindroma među bolesnicima koji imaju transplantiran bubreg 38–64%, a da je među dijaliznom populacijom bolesnika čak 69,3%. U našem istraživanju, kod 124 bolesnika stopa metaboličkog sindroma iznosila je 29,8%, što nije u skladu sa podacima iz navedene studije koja je obuhvatila 202 bolesnika. I u odnosu na polnu strukturu naši rezultati u kojima 67,6% muškaraca ima elemente metaboličkog sindroma, u suprotnosti su sa navodima iz literature u kojima se tvrdi da žene imaju značajno veću stopu metaboličkog sindroma⁵.

Hipertenzija je bila značajan faktor rizika od razvoja metaboličkog sindroma u populaciji naših ispitanika, što je u skladu sa kriterijumima koji definišu metabolički sindrom^{1, 2}.

Gojaznost, kao kategorija metaboličkog sindroma, definiše se kao višak telesne mase izražene preko ITM, mada je bolji način kojim se potvrđuje gojaznost izračunavanje procenta ukupne telesne debljine (merenje debljine kožnog nabora, bioelektrična impedancija, itd). Najbolji način procene gojaznosti u kliničkoj praksi jeste merenje obima struka. Trbušna gojaznost, koja se kod muškaraca definiše obim struka > 102 cm, a kod žena > 88 cm¹¹ najčešće je povezana sa metaboličkim faktorima rizika. Ovi antropometrijski kriterijumi značajno su karakterisali bolesnike sa metaboličkim sindromom u našoj studiji.

Interesantno je naglasiti da je koncentracija hemoglobina i broj eritrocita značajno većih vrednosti kod bolesnika sa metaboličkim sindromom, možda kao karakteristika nutritivnog statusa ovih bolesnika. Trigliceridi i HDL holesterol imaju veće koncentracije kod bolesnika sa metaboličkim sindromom, što je u korelaciji sa definisanim kriterijumima za metabolički sindrom^{1, 2}.

Uočeno je da većina pothranjenih bolesnika na hemodijalizi ima biohemijske znake aktiviranog inflamatornog odgovora, što ujedno sugeriše njihovu blisku povezanost sa malnutricijom. Hronična bubrežna insuficijencija često se opisuje kao stanje hronične infekcije, stanje hronične mikroinflamacije ili stanje hronične imunodeficijencije. Među najznačajnije poluge koje pokreću i održavaju stanje hronične upale kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom spada sama priroda bubrežne bolesti, kao i činioci koji prate lečenje hemodijalizom (bioinkompatibilnost membrane, endotoksini iz dijalizata itd.). Aktiviranje sistema komplementa ima za posledicu iniciranje oksidativnog stresa, tj. oksidaciju LDL holesterola, što uslovljava njegov prodor u intimu arterija i ubrzanje procesa ateroskleroze. Fibrinogen je inflamatorni marker (pozitivni reaktant akutne faze),

ali je, takođe, svojim učešćem u agregaciji trombocita, formiranju ateromatoznih plakova i muralnih tromba, kao i uticajem na viskozitet krvi, uključen u proces koagulacije i progresije arterioskleroze^{12, 13}. U našem istraživanju postignuta razlika u koncentraciji fibrinogena između bolesnika sa i bez parametara za metabolički sindrom nije dosegla nivo statističke značajnosti, najverovatnije zbog malog broja ispitanika.

Poznato je da su i pothranjenost i hypoalbuminemija realno važni prediktori morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika na hemodijalizi¹¹. Različita tumačenja može inicirati podatak da su, u našoj studiji, kod bolesnika bez metaboličkog sindroma, nađene niže koncentracije albumina, što je bilo statistički značajano. S obzirom da je više od polovine naših ispitanika imalo pozitivne markere na hepatotropne viruse, moglo bi se zaključiti da je to posledica ciroze jetre. Nisu postojali, međutim, značajni klinički simptomi koji bi ukazivali na ovu patologiju, pa ovakav rezultat objašnjavamo velikom stopom malnutricije, koja se i u literaturi navodi kao značajan faktor morbiditeta i mortaliteta među dijaliznom populacijom bolesnika¹⁴, s obzirom da je nizak ITM, kao jedan od elemenata pothranjenosti kod bolesnika na hemodijalizi, okarakterisan kao prediktivni činilac mortaliteta ove populacije bolesnika. Reverznom epidemiologijom objašnjava se zaštitno dejstvo povećanog ITM i njegov uticaj na povećanje stope preživljavanja gojaznih bolesnika na hemodijalizi^{15, 16}. Značajno je istaći da bolesnici sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom imaju povećanu stopu mortaliteta zbog kardiovaskularnih bolesti uslovljene ubrzanom aterosklerozom¹⁷, kao posledica višestrukih metaboličkih abnormalnosti. Stoga, sve je češće u upotrebi termin „metabolički sindrom sa malnutricijom“ koji efikasno opisuje ovu paradoksnu situaciju^{15, 18}.

Diabetes mellitus je vodeći faktor rizika od nastanka i razvoja hronične bubrežne insuficijencije, a metabolički sindrom ima direktan uticaj na pojavu *diabetes mellitus* tip 2. Epidemiološka istraživanja koja su u toku¹⁵ procenjuju povezanost i uticaj metaboličkog sindroma na pojavu i razvoj hronične bubrežne insuficijencije. Ipak, nejasno je da li je metabolički sindrom uzrok ili posledica hronične bubrežne insuficijencije i da li je njihova povezanost nezavisna od dijabetesa mellitusa. Dijabetes melitus značajno utiče na poremećaj metabolizma masti, povećava incidenciju hipertenzije i najčešći je razlog za pojavu bubrežne insuficijencije¹⁵ i, naravno, značajan faktor metaboličkog sindroma kod bolesnika u našoj studiji.

Zaključak

U našem istraživanju jedna trećina hemodijaliznih bolesnika ima izražen metabolički sindrom, među kojima dominiraju stariji, gojazni muškarci koji imaju veću koncentraciju triglicerida i više vrednosti glikemije. Kod ovih bolesnika dijabetička nefropatija je najznačajnija etiološka kategorija terminalne bubrežne insuficijencije.

L I T E R A T U R A

1. *Kuk JL, Church TS, Blair SN, Ross R.* Does measurement site for visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue alter associations with the metabolic syndrome? *Diabetes Care* 2006; 29(3): 679–84.
2. *Tuttle KR.* Renal manifestations of the metabolic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(5): 861–4.
3. *Šubarić-Gorgijeva G.* Diet, acidosis, entrophy. *Novine u nefrologiji* 2001; 6(2): 37–8 (Serbian)
4. *Segura J, Campo C, Roldán C, Christiansen H, Vigil L, García-Robles R, et al.* Hypertensive renal damage in metabolic syndrome is associated with glucose metabolism disturbances. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 Suppl 1: S37–42.
5. *Young DO, Lund RJ, Haynatzki G, Dunlay RW.* Prevalence of the metabolic syndrome in an incident dialysis population. *Hemodial Int* 2007; 11(1): 86–95.
6. *Wajchenberg BL.* Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21(6): 697–738.
7. *Grundy SM.* Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2595–600.
8. *Kurella M, Lo JC, Chertow GM.* Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(7): 2134–40.
9. *Chade AR, Lerman A, Lerman LO.* Kidney in early atherosclerosis. *Hypertension* 2005; 45(6): 1042–9.
10. *Peralta CA, Kurella M, Lo JC, Chertow GM.* The metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15(4): 361–5.
11. *Wolf G.* After all those fat years: renal consequences of obesity. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(12): 2471–4.
12. *Stemwinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B.* Coronary artery disease in end-stage renal disease: no longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(7): 1927–39.
13. *Stolić R, Trajković G, Perić V, Jovanović A, Šubarić-Gorgijeva G.* Impact of arteriosclerosis on the functioning of arteriovenous fistula for hemodialysis. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64(1): 13–8. (Serbian)
14. *Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L.* Renal manifestations in the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(4 Suppl 2): S81–5.
15. *Shoji T, Nishizawa Y.* Chronic kidney disease as a metabolic syndrome with malnutrition – need for strict control of risk factors. *Intern Med* 2005; 44(3): 179–87.
16. *Williams JD, Woods FH.* Insulin resistance, the metabolic syndrome and renal failure – is there a special problem for patients treated with peritoneal dialysis: Business Briefing: *European Endocrine Review* 2006: 1–5. Available from: <http://www.touchbriefings.com/pap/1711/ACE2796.pap>
17. *Stolić R, Trajković G, Šubarić-Gorgijeva G.* Ultrasound diagnostics of atherosclerosis in chronic renal insufficiency. *Med Pregl* 2006; 59(5–6): 270–2. (Serbian)
18. *Burrowes JD, Larive B, Chertow GM, Cockram DB, Dwyer JT, Greene T, et al.* Self-reported appetite, hospitalization and death in haemodialysis patients: findings from the Hemodialysis (HEMO) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(12): 2765–74.

Rad je primljen 7. IX 2007.

Nova era u lečenju hipertenzije i dodatnih komplikacija

Erynorm
losartan

50 mg
28 film tableta

100 mg
28 film tableta



Hemofarm cardioLogica





Pouzdanost CINtec™ p16^{INK4a} citološkog imunohistochemijskog testa u skriningu prekanceroznih lezija grlića materice

Reliability of the CINtec™ p16^{INK4a} immunocytochemical test in screening cervical precancerous lesions

Milena Jović*, Dane Nenadić‡, Zvonko Magić†, Lidija Zoltarevski*, Biserka Đurđević-Vukomanović*, Željka Tatomirović*, Nataša Strelčić†, Danilo Vojvodić†

Vojnomedicinska akademija, *Centar za patologiju i sudsku medicinu, †Institut za medicinska istraživanja, ‡Ginekološko odeljenje, Beograd

Apstrakt

Uvod/cilj. Utvrđeno je da prekomerna ekspresija p16^{INK4a} proteina ukazuje na genomsku integraciju visoko rizičnih humanih papiloma virusa (HPV) i razvoj premalignih intraepitelnih lezija grlića materice. Cilj rada bio je da se utvrdi da li kod bolesnica sa premalignim lezijama grlića materice postoji značajnija pozitivna korelacija stepena ekspresije p16^{INK4a} proteina u razmazu citološkog brisa grlića materice sa stepenom histološke displazije, u odnosu na nalaz Papanikolau testa. Osim toga, upoređivana je HPV tipizacija sa nalazom p16^{INK4a} proteina i Papanikolau nalazom. **Metode.** Ispitivanjem je obuhvaćeno 48 bolesnica sa prekanceroznim promenama grlića materice i HPV cervicitisom i 10 zdravih žena. Svakoj bolesnici urađen je Papanikolau test, CINtec™ p16^{INK4a} citološki imunohistochemijski test, HPV tipizacija lančanim reakcijom polimeraze na HPV tipove 16, 18, 31 i 33 i biopsija promene. **Rezultati.** Poređenjem rezultata Papanikolau testa sa patohistološkim (PH) nalazom potvrđen je nalaz skvamozne interepitelne lezije niskog stepena (LSIL) kod 38% ispitanica i nalaz skvamozne intraepitelne lezije visokog stepena (HSIL) kod 69,2% ($p > 0,05$). Korelacijom p16 testa sa PH nalazom utvrđena je statistička značajna pozitivna korelacija između pozitivnosti p16 testa i stepena lezije ($p = 0,000$). Nalaz p16 bio je pozitivan kod 70% bolesnica sa LSIL i 94,4% sa HSIL promenama. Analizom vrednosti p16 testa prema Papanikolau testu utvrđeno je postojanje pozitivne korelacije između pozitivnosti p16 testa i stepena lezije ($p = 0,011$). Nalaz p16 bio je negativan kod 38% bolesnica sa LSIL i 15% sa HSIL promenama. Tipizacijom HPV utvrđen je kao najzastupljeniji pozitivan nalaz na HPV 16. Analizom rezultata p16 testa prema HPV statusu i Papanikolau testa prema HPV statusu dobijeni su heterogeni rezultati. **Zaključak.** Kod bolesnica sa premalignim lezijama grlića materice postoji značajnija pozitivna korelacija stepena ekspresije p16^{INK4a} proteina u razmazu citološkog brisa grlića materice sa stepenom histološke displazije, u odnosu na nalaz Papanikolau testa.

Ključne reči:

grlić materice, displazija; prekancerska stanja; infekcije, papiloma virus; dijagnoza; vaginalni brisevi; citološke tehnike; imunohistochemija.

Abstract

Background/Aim. Overexpression of p16^{INK4a} has been found to be linked with genomic integration of high-risk human papillomavirus (HPV) and the development of precancerous cervical intraepithelial lesions. The aim of this study was to examine if there is a higher positive level of correlation between grade of histological dysplasia and p16^{INK4a} level of expression in cervical smear, compared to results of Papanicolaou test. We also examined the correlation between HPV type, p16^{INK4a} expression and Papanicolaou test results. **Methods.** A total of 48 women with precancerous cervical lesions and HPV cervicitis and 10 healthy women were enrolled in the study. Papanicolaou test, CINtec™ p16^{INK4a} cytological immunohistochemical test, polymerase chain reaction (PCR) HPV 16, 18, 31, 33 analysis and histopathology of the lesion were performed in all the patients. **Results.** Comparing the results of Papanicolaou test and the grade of histological dysplasia, low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) was confirmed in 38%, and high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) in 69.2% of the patients ($p > 0.05$). Significant positive correlation was found between p16 overexpression and grade of histological dysplasia ($p = 0.000$). Overexpression p16 was found in 70% of LSIL and 94.4% of HSIL. Positive correlation was found between p16 overexpression and grade of dysplasia in Papanicolaou test ($p = 0.011$). In 38% of LSIL and 15% of HSIL cases p16 was not expressed. The most frequently found HPV type in PCR analysis was HPV16. Analysing the results of p16 test according to HPV status and Papanicolaou test rather heterogeneous results were obtained. **Conclusion.** In the patients with precancerous cervical lesions a higher level of correlation was found between the grade of histological dysplasia and p16^{INK4a} level of expression in the cervical smear, compared to the results of Papanicolaou test.

Key words:

uterine cervical dysplasia; precancerous conditions; papilloma virus infections; diagnosis; vaginal smears; cytological techniques; immunohistochemistry.

Uvod

Nastanku karcinoma grlića materice prethode različite forme premalignih lezija koje obuhvataju niz progresivnih morfoloških promena, od najblažih oblika displazije do karcinoma *in situ*¹.

Te promene karakterišu nekontrolisana ćelijska proliferacija i sazrevanje, kao i ćelijska atipija koja se ogleda prisustvom hiperhromatičnih jedara, neobičnom distribucijom hromatina, jedarnim pleomorfizmom i povećanim količnikom jedro/citoplazma. Procena stepena displazije bazirana je na proceni zastupljenosti u izmenjenom epitelu grlića materice bazaloidnih, nediferentovanih ćelija uz progresivni gubitak sazrevanja epitelnih ćelija.

Kod većine lezija blažeg stepena dolazi do spontane regresije. Utvrđeno je, takođe, da kod žena inficiranih visoko rizičnim sojevima humanog papiloma virusa (HPV) (*high-risk human papilloma virus* – HR-HPV), koje nisu imale kolposkopski vidljive promene na grliću materice, može doći do direktnog razvoja premalignih lezija težeg stepena u toku samo dve godine².

Uvođenje Papanikolau citološkog skrining testa za otkrivanje karcinoma grlića materice i prekursorskih lezija smanjilo je incidenciju i mortalitet za oko 60%³. Iako je ovaj test jeftin i primenljiv za široki skrining populacije, pokazano je da ima ograničenja i da je specifičan (specifičnost mu je oko 98%), ali ne i osetljiv test (75%)². Osetljivost testa je niska jer se morfološki identične ili vrlo slične promene ćelija javljaju u zapaljenskim procesima, procesima regeneracije, metaplazije, atrofije epitela i infekcijama visoko rizičnim HPV tipovima.

Utvrđeno je da u rutinskoj primeni Papanikolau testa ima do 30% lažno pozitivnih i 15–50% lažno negativnih rezultata⁴.

Posledica lažno pozitivnih rezultata je ponavljanje Papanikolau testa, u određenim slučajevima i biopsija promene na grliću materice, pa čak i hirurška intervencija (konizacija). To je veoma izraženo kod lezija blažeg stepena i običnih infekcija grlića materice procenjenih kao premaligna lezija. Najveći problem u proceni citologa predstavlja granica između atipičnih skvamoznih ćelija neodređenog značaja (*atypical squamous cells of undetermined significance* – ASCUS) i atipičnih skvamoznih ćelija kod kojih se ne može isključiti skvamozna intraepitelna lezija visokog stepena (*high-grade squamous intraepithelial lesion* – HSIL), (*atypical squamous cells, cannot exclude HSIL* – ASC-H) i skvamoznih intraepitelnih lezija niskog stepena (*low-grade squamous intraepithelial lesion* – LSIL) (Papanikolau II/Papanikolau III grupa) i granica između LSIL i HSIL (Papanikolau IIIa/IIIb)⁵.

Lažno negativni rezultati nastaju neadekvatnim uzimanjem briseva grlića materice, zatim zbog prepokrivanja izmenjenih epitelnih ćelija eritrocitima, inflamacijskim ćelijama ili mukuzom, greškama u bojenju razmaza i neadekvatnim procenama citologa⁵.

Obimna epidemiološka istraživanja identifikovala su kao faktore rizika od nastanka karcinoma grlića materice i prekursorskih lezija HPV infekcije, promiskuitet, rani početak aktivnog seksualnog života, upotrebu oralnih kontracep-

tiva, pušenje cigareta, porodično opterećenje i udružene genitalne infekcije.

Smatra se da perzistentne HR-HPV infekcije predstavljaju glavni etiološki agens za nastanak premalignih lezija i karcinoma grlića materice⁶. Oko 20% žena inficirano je jednim ili više HPV sojeva. Infekcija najčešće spontano prolazi za nekoliko meseci. Samo 1% tih bolesnica razvije klinički relevantne displastične lezije ili karcinom.

Različiti HPV imaju različiti onkogeni potencijal pa su zbog toga svrstani u tri grupe: HR-HPV tipovi (16, 18, 31, 45, 56), nisko rizični (*low risk* – LR-HPV) tipovi (6, 11, 42, 43, 44) i intermedijarni HPV tipovi (*intermediate-risk HPV*) (33, 35, 39, 51, 52).

Deoksiribonukleinska kiselina (DNK) HR-HPV tipova detektovana je u skoro svim HSIL grlića materice i kod preko 99% karcinoma grlića materice⁷.

Genom HPV javlja se u ćelijama domaćina u cirkularnom epizomnom obliku ili integrisan u genom domaćina. U LSIL promenama epizomalna forma dominantna je, dok je integracija u genom prisutna kod karcinoma grlića materice. Otkrićem značaja HR-HPV sojeva u nastanku karcinoma grlića materice razvijene su i različite virusološke metode za HPV tipizaciju i molekularno-biološke metode za detekciju HPV-DNK *Hybrid Capture II test*, *polymerase chain reaction* (PCR) HPV identifikacija, *in situ* hibridizacija^{8–11}.

Testovi za detekciju HPV-DNK su vrlo senzitivni, daju informaciju o prisustvu virusne DNK u ćelijama domaćina i mogu poboljšati tačnost Papanikolau testa. Međutim, oni ne daju podatke o tome da li je virusni genom integrisan u genom domaćina, pa je njihova pozitivna prediktivna vrednost mala. Ovi testovi mogu identifikovati žene sa potencijalnim rizikom razvoja premaligne lezije ili karcinoma grlića materice, ali ne mogu dati informaciju da li je do promena već došlo¹².

Utvrđeno je da se za vreme akutne HPV infekcije produkti virusnih onkogeno javljaju u već diferentovanim epitelnim ćelijama grlića materice koje su izgubile sposobnost replikacije. Nasuprot tome, perzistentne infekcije HR-HPV tipovima dovode do integrisanja virusne DNK i ekspresije produkata virusnih onkogeno E6 i E7 u replikujućim epitelnim ćelijama grlića materice. Onkogeni E6 i E7 transformišu ćelije u kontinualno rastuće ćelijske klonove koje karakterišu veliki stepen genetske nestabilnosti i gubitak mehanizma ćelijske kontrole nad regulatornim genima^{13, 14}. Posledica je povećana ekspresija proteinskog produkta gena za ciklin-zavisni kinazni inhibitor p16^{INK4a}^{13, 14}.

Onkoprotein E7 se vezuje za *retinoblastoma* protein (pRB) i dovodi do njegove funkcijske inaktivacije. Kako je ispoljavanje proteinskog produkta gena za ciklin-zavisni kinazni inhibitor p16^{INK4a} pod negativnom *feedback* kontrolom funkcionalnog pRB, HR-HPV infekcija u kojoj je virus integrisao svoj genom u domaćinov dovodi do prekomernog ispoljavanja p16^{INK4a} proteina. S obzirom da je p16^{INK4a} protein moguće detektovati imunohistohemijski, on se nameće kao logični surogat marker za ćelije sa aktivnim ispoljavanjem virusnog onkogeno E7. U normalnom skvamoznom epitelu grlića materice ne može se detektovati p16^{INK4a}¹⁰.

Utvrđeno je da je kod skvamoznih karcinoma, adenokarcinoma i HSIL prekanceroznih promena grlića materice prisutna jaka citoplazmatska i jedarna imunohistoheksijska reakcija na p16^{INK4a} protein¹⁵⁻¹⁸. Prisustvo p16^{INK4a} proteina pokazano je i u razmazima briseva displastičnih promena grlića materice kao i u HPV negativnim ćelijskim linijama karcinoma grlića materice (C33A), što sugerše i postojanje HPV nezavisne putanje aktivacije p16^{INK4a} proteina¹⁹⁻²³.

Cilj rada bio je da se utvrdi da li je kod bolesnica sa premalignim lezijama grlića materice pozitivna korelacija stepena ekspresije p16^{INK4a} proteina u razmazu citološkog brisa grlića materice sa stepenom histološke displazije značajnija u odnosu na korelaciju sa nalazom Papanikolau testa. Osim toga, cilj ovog rada bio je da se analizira korelacija HPV tipizacije sa nalazom p16^{INK4a} proteina i sa nalazom Papanikolau testa.

Metode

Studijom preseka obuhvaćeno je 58 žena upućenih u službu za rano otkrivanje karcinoma grlića materice Ginekološkog odeljenja Vojnomedicinske akademije. Ispitanice su bile podeljene u dve grupe.

U prvoj grupi ispitano je 48 bolesnica sa prekanceroznim promenama grlića materice i HPV cervicitisom, a u drugoj kontrolnoj grupi, 10 zdravih žena koje su se javile ginekologu radi rutinskog pregleda.

Svakoju bolesnici je zbog kolposkopskih promena sumnjivih na premaligne promene grlića materice, urađen kolposkopski pregled na osnovu koga su tri različita ispitivača postavila indikaciju za biopsiju grlića materice.

Pre biopsije grlića materice svakoju bolesnici uzeti su brisevi za Papanikolau test, tipizaciju HPV tipova 16, 18, 31 i 33 i detekciju ekspresije p16^{INK4a} proteina.

Definitivan patohistološki (PH) nalaz određen je na hematoksilin-eozin (HE) obojenim presecima biopsija po Bethesda sistemu. Biopsije cerviksa fiksirane su 5% puferisanim neutralnim formalinom, dehidrisane, prosvetljene i prožete parafinom u aparatu Leica ASP 300 i ukalupljene u parafin. Parafinski kalupi su isečeni na automatskom rotacionom mikrotomu LKB Historange na rezove debljine 4 μm.

Razmazi cerviksnih briseva obojeni su metodom po Papanikolau, analizirani svetlosnim mikroskopom i interpretirani po Bethesda sistemu.

Za analizu prisustva genoma HPV tipova 16, 18, 31 i 33 DNK izolovana je iz cerviksnih briseva ispitnica fenol-hloroformskom ekstrakcijom. Za umnožavanje fragmenata korišćeni su specifični prajmeri za odgovarajući HPV tip²⁴. Umnoženi fragmenti razdvojeni su elektroforetski i analizirani na 2% agaroznom gelu i 10% PAGE (poliakrilamidnom) gelu. Kao hromogeni korišćeni su etidijum bromid za agarozni gel i srebro nitrat za poliakrilamidni gel.

Razmazi cerviksnih briseva fiksirani su 4% puferisanim neutralnim formalinom. Demaskiranje epitopa urađeno je u 0,05 M Tris-EDTA puferu pH 9,0 u mikrotalasnoj pećnici. Za imunohistoheksijsku analizu korišćen je CINtecTM p16^{INK4a} citološki imunohistoheksijski komplet kataloški broj K 5339 firme Dako, a kao hromogen DAB+. Preparati su

analizirani svetlosnim mikroskopom. Pozitivnom reakcijom smatrana je nuklearna i citoplazmatska reakcija u više od deset abnormalnih ćelija. Prema intenzitetu obojenosti, imunohistoheksijska reakcija vrednovana je semikvantitativno kao: 0 (negativna reakcija), 1+ (slaba reakcija), 2+ (umerena reakcija) i 3+ (intenzivna reakcija)²¹.

Rezultati

Zbirni rezultati Papanikolau testa, HPV tipizacije, p16 testa i PH nalaza za sve ispitanice prikazani su u tabeli 1. Kod 21 od 48 bolesnica Papanikolau testom utvrđen je LSIL nalaz. Taj nalaz odgovarao je definitivnom PH nalazu cervicitisa kod četiri bolesnice (19%), nalazu LSIL kod osam bolesnica (38%) i nalazu HSIL kod osam bolesnica (38%) (tabela 2). Kod jedne bolesnice LSIL nalaz Papanikolau testa odgovarao je nalazu kondiloma u definitivnom PH nalazu (5%).

Kod 13 od 48 bolesnica Papanikolau testom utvrđen je HSIL nalaz. Taj nalaz odgovarao je definitivnom PH nalazu HSIL kod devet bolesnica (69,2%), nalazu cervicitisa kod jedne bolesnice (7,7%), nalazu metaplazije u uzorku jedne (7,7%) i nalazu *carcinoma in situ* u uzorku jedne bolesnice (7,7%).

Analiza vrednosti Papanikolau testa prema nalazu definitivnog PH testa u uzorcima bolesnica sa premalignim lezijama grlića materice pokazala je da ne postoji značajna međusobna zavisnost (Pearson, $R = 0,303$, $p > 0,05$, test linearne korelacije).

Po učinjenoj biopsiji u uzorcima ispitivanih bolesnica utvrđen je definitivni PH nalaz. Prema PH nalazu kod 16 bolesnica nađeni su znaci cervicitisa i kod po jedne bolesnice kondilomi i metaplazija epitela. U materijalu biopsije kod deset bolesnica nađeni su znaci LSIL, a u uzorcima osamnaest bolesnica znaci HSIL.

U grupi u kojoj je PH potvrđen cervicitis, sve bolesnice imale su negativne vrednosti imunohistoheksijskog nalaza p16^{INK4a} proteina u razmazu citološkog brisa, osim jedne koja je imala vrednost 1+.

U grupi u kojoj je PH verifikovan LSIL, kod tri bolesnice p16^{INK4a} bio je negativan, a kod preostalih 7 vrednost p16^{INK4a} iznosila je 1+.

U grupi u kojoj je PH verifikovan HSIL, u uzorku jedne bolesnice p16^{INK4a} bio je negativan, kod 6 bolesnica vrednost p16^{INK4a} bila je 1+, a kod jedanaest bolesnica 2+ (tabela 3).

Slika 1 prikazuje pozitivnu imunohistoheksijsku reakciju na p16^{INK4a} protein u displastičnim ćelijama cerviksno g brisa koja je ocenjena kao 3+, a slika 2 pozitivnu reakciju koja je ocenjena kao 2+.

Analizom dobijenih vrednosti utvrđeno je da postoji statistički značajna pozitivna korelacija vrednosti imunohistoheksijskog nalaza p16^{INK4a} proteina i definitivnog PH nalaza (Pearson, $R = +0,866$, $p = 0,000$, test linearne korelacije).

Analiza samo onih uzoraka u kojima je nađena pozitivna vrednost imunohistoheksijskog nalaza p16^{INK4a} proteina prema definitivnom PH nalazu, takode je pokazala postojanje značajne međusobne zavisnosti (Pearson, $R = -0,676$, $p = 0,000$, test linearne korelacije).

Tabela 1

Rezultati Papanikolau testa, tipizacije humanog papiloma virusa, p16 testa i patohistološkog nalaza za sve ispitanice (48 bolesnica i 10 zdravih žena)

Bolesnica	Papanikolau test	Tipovi papiloma virusa				P16 razmazi			Patohistološki nalaz
		16	18	31	33	0	1+	2+ 3+	
1	LSIL*	+					+	HSIL†	
2	LSIL			+			+	LSIL	
3	ASCUS‡				+	+		cervicitis	
4	LSIL		+			+		cervicitis	
5	HSIL	+					+	HSIL	
6	HSIL		+	+			+	LSIL	
7	NN§	-	-	-	-	+		cervicitis	
8	LSIL			+			+	LSIL	
9	NN			+		+		cervicitis	
10	HSIL			+		+		metaplasia	
11	NN			+		+		cervicitis	
12	NN	+				+		cervicitis	
13	HSIL	+					+	HSIL	
14	HSIL			+		+		cervicitis	
15	Ca in situ		+				+	HSIL	
16	NN	-	-	-	-	+		cervicitis	
17	HSIL	+	-	+	+		+	HSIL	
18	LSIL	+					+	HSIL	
19	HSIL		+	+			+	HSIL	
20	NN	-	-	-	-		+	cervicitis	
21	Ca in situ	+						+ ca in situ	
22	LSIL		+	+		+		LSIL	
23	LSIL	+		+		+		LSIL	
24	LSIL	+				+		HSIL	
25	HSIL	+					+	HSIL	
26	LSIL	-	-	-	-	+		cervicitis	
27	NN			+		+		cervicitis	
28	LSIL	+					+	HSIL	
29	LSIL		+				+	HSIL	
30	LSIL		+	+		+		LSIL	
31	LSIL	+				+		HSIL	
32	LSIL	+	+				+	HSIL	
33	HSIL			+			+	ca in situ	
34	NN	-	-	-	-	+		cervicitis	
35	LSIL	+	+				+	HSIL	
36	LSIL	+	+			+		LSIL	
37	NN		+	+		+		cervicitis	
38	HSIL	-	-	-	-		+	HSIL	
39	ASCUS		+	+		+		LSIL	
40	LSIL	+	+			+		cervicitis	
41	LSIL	+	+				+	LSIL	
42	NN	+	+			+		cervicitis	
43	HSIL	+					+	HSIL	
44	LSIL	+	+			+		cervicitis	
45	HSIL	+					+	HSIL	
46	LSIL	-	-	-	-	+		kondilomi	
47	HSIL	+					+	HSIL	
48	LSIL			+		+		LSIL	
49	NN					+			
50	NN		+			+			
51	NN	+				+			
52	NN					+			
53	NN					+			
54	NN					+			
55	NN					+			
56	NN					+			
57	NN					+			
58	NN					+			

* skvamozna intraepitelna lezija niskog stepena – *low-grade squamous intraepithelial lesion*; † skvamozna intraepitelna lezija visokog stepena – *high-grade squamous intraepithelial lesion*; ‡ atipične skvamozne ćelije neodređenog značaja – *atypical squamous cells of undetermined significance*; § normalan nalaz; || *carcinoma in situ*

Tabela 2

Distribucija vrednosti nalaza Papanikolau testa prema patohistološkom (PH) nalazu premalignih lezija grlića materice bolesnica

Papanikolau test	PH nalaz											
	kondilomi		cervicitis		metaplasia		LSIL*		HSIL†		carcinoma in situ	
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
LSIL (n = 21)	1	5	4	19	0	0	8	38	8	38	0	0
HSIL (n = 13)	0	0	1	7,7	1	7,7	1	7,7	9	69,2	1	7,7

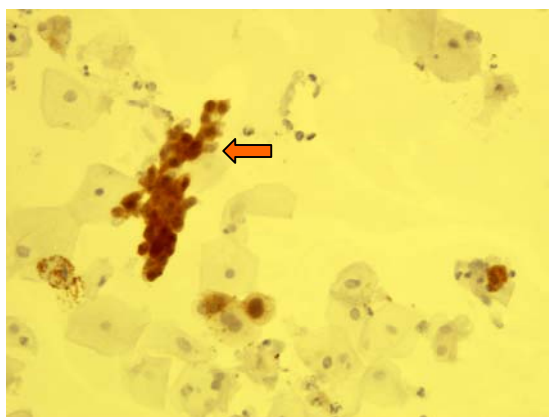
* skvamozna intraepitelna lezija niskog stepena; † skvamozna intraepitelna lezija visokog stepena

Tabela 3

Distribucija vrednosti imunohistohemijskog nalaza p16^{INK4a} proteina u razmazu citološkog brisa prema patohistološkom (PH) nalazu

PH nalaz	p16 ^{INK4a}							
	0		1+		2+		3+	
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
Kondilomi (n = 1)	1	100						
Metaplazija (n = 1)	1	100						
Cervicitis (n = 16)	15	94	1	6	0	0	0	0
LSIL* (n = 10)	3	30	7	70	0	0	0	0
HSIL† (n = 18)	1	5,5	6	33,3	11	61,1	0	0
Carcinoma in situ (n = 2)					1	50	1	50

* skvamozna intraepitelna lezija niskog stepena; † skvamozna intraepitelna lezija visokog stepena



Sl. 1 – Intenzivna citoplazmatska i nuklearna pozitivna reakcija na p16^{INK4a} protein u displastičnim ćelijama cerviksnog brisa (3+) (HE; × 200)



Sl. 2 – Intenzivna nuklearna i blaža citoplazmatska pozitivna reakcija na p16^{INK4a} proteina u displastičnim ćelijama cerviksnog brisa (2+) (HE; × 200)

Analizom vrednosti Papanikolau nalaza u odnosu na p16^{INK4a} protein ustanovljeno je da je u grupi sa LSIL nalazima najveći broj ispitivanih bolesnica (48%) imao vrednost 1+ imunohistohemijskog nalaza p16^{INK4a} proteina, potom negativan nalaz (38%), a najmanji broj (14%) imao je vrednost 2+ imunohistohemijskog nalaza p16^{INK4a} proteina (tabela 4).

U grupi sa HSIL nalazima najveći broj ispitivanih bolesnica imao je vrednost 2+ imunohistohemijskog nalaza p16^{INK4a} proteina (62%), potom vrednost 1+ (23%), a najmanji broj negativnu vrednost imunohistohemijskog nalaza p16^{INK4a} proteina (15%) (tabela 4).

Tabela 4

Distribucija vrednosti imunohistohemijskog nalaza p16^{INK4a} proteina u razmazu citološkog brisa prema nalazu Papanikolau testa ispitivanih bolesnica

Papanikolau test	p16 ^{INK4a}							
	0		1+		2+		3+	
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
LSIL* (n = 21)	8	38	10	48	3	14	0	0
HSIL† (n = 13)	2	15	3	23	8	62	0	0
ASCUS‡ (n = 2)	2	100	0	0	0	0	0	0
Carcinoma in situ (n = 2)	0	0	0	0	1	50	1	50
NN§ (n = 20)	19	95	1	5	0	0	0	0

* skvamozna intraepitelna lezija niskog stepena; † skvamozna intraepitelna lezija visokog stepena; ‡ atipične skvamozne ćelije neodređenog značaja; § normalan nalaz

Obe bolesnice sa ASCUS nalazom imale su negativnu vrednost imunohistohemijskog nalaza p16^{INK4a} proteina.

Od dve bolesnice sa nalazom *carcinoma in situ*, u citološkom razmazu jedne nađena je vrednost 2+, a kod druge vrednost 3+ imunohistohemijskog nalaza p16^{INK4a} proteina.

Konačno, u citološkim razmazima zdravih osoba, sa normalnim Papanikolau nalazom, kod 95% nađene su negativne vrednosti imunohistohemijskog nalaza p16^{INK4a} proteina i kod jedne ispitanice pozitivan nalaz 1+.

Analiza vrednosti imunohistohemijskog nalaza p16^{INK4a} proteina prema nalazu Papanikolau testa svih ispitanica pokazala je postojanje visoko značajne međusobne zavisnosti (Pearson, R = + 0,686, p = 0,000, test linearne korelacije).

Analiza vrednosti imunohistohemijskog nalaza p16^{INK4a} proteina prema nalazu Papanikolau testa u grupi bolesnica pokazala je postojanje visoko značajne međusobne zavisnosti (Pearson, R = + 0,433, p = 0,011, test linearne korelacije).

U uzorcima svih ispitanica umnožavanjem genetskog materijala metodom PCR identifikovano je prisustvo onkogenih tipova virusa HPV (16, 18, 31 i 33) (tabela 5).

sa frekvencijom od 24% detektovan je negativan nalaz onkogenih HPV sa 5% nalazom genoma HPV tipa 18, i tipa 33. Istovremeno prisustvo HPV tipova 16 i 31 nađeno je kod 19%, a istovremeno prisustvo HPV tipova 18 i 31 kod 14% bolesnica.

U grupi sa pozitivnim imunohistohemijskim nalazom p16^{INK4a} proteina (vrednost 1+), najčešće je detektovano prisustvo izolovanog HPV tipa 16 kod 29% ispitivanih bolesnica. Sledi nalaz HPV tipa 31 sa 21%, pa nalaz HPV tipova 18 i 31 koji su detektovani kod 21% ispitivanih bolesnica. Sa frekvencijom od 14% u ovoj grupi detektovan je nalaz HPV tipova 16 i 31, a najređe, kod 7% bolesnica detektovan je nalaz HPV tipova 16 i 18 i negativan nalaz na HPV tipove.

U grupi u kojoj smo detektovali imunohistohemijskim nalazom p16^{INK4a} proteina vrednosti 2+, najčešće je detektovano prisustvo izolovanog HPV tipa 16, kod polovine ispitivanih bolesnica. Sledi nalaz HPV tipa 18, koji smo detektovali kod 17% ispitivanih bolesnica. Sa istom frekvencijom (po 8%) u ovoj grupi detektovan je negativan nalaz onkoge-

Tabela 5

Distribucija vrednosti imunohistohemijskog nalaza p16^{INK4a} proteina u razmazu citološkog brisa prema nalazu prisustva onkogenih humanih papiloma virusa (HPV) bolesnice

Onkogeni HPV	p16 ^{INK4a}							
	0		1+		2+		3+	
	br	%	br	%	br	%	br	%
Negativan	5	24	1	7	1	8	0	0
16	2	9	4	29	6	50	1	100
18	1	5	0	0	2	17	0	0
31	5	24	3	21	1	8	0	0
33	1	5	0	0	0	0	0	0
16, 18	0	0	1	7	1	8	0	0
16, 31	4	19	2	14	0	0	0	0
16, 33	0	0	0	0	0	0	0	0
18, 31	3	14	3	21	0	0	0	0
18, 33	0	0	0	0	0	0	0	0
31, 33	0	0	0	0	0	0	0	0
16, 18, 31	0	0	0	0	0	0	0	0
16, 18, 33	0	0	0	0	0	0	0	0
16, 31, 33	0	0	0	0	1	8	0	0
18, 31, 33	0	0	0	0	0	0	0	0
Ukupno	21	100	14	100	12	100	1	100

Kada je analizirana distribucija različitih onkogenih tipova HPV u grupi sa negativnim imunohistohemijskim nalazom p16^{INK4a} proteina, najčešće je detektovano prisustvo HPV tipova 16 i 31 kod trećine ispitivanih bolesnica. Dalje,

nih HPV, kao i pozitivni nalazi HPV tipa 31 i HPV tipova 16 i 18, i HPV tipova 16 i 31 i 33.

Najveću vrednost imunohistohemijskog nalaza p16^{INK4a} proteina (3+) detektovali smo u uzorku samo jedne bolesni-

ce, tako da nije bilo moguće praviti poređenja sa nalazom onkogenih HPV.

Analizom dobijenih vrednosti utvrđeno je da ne postoji statistički značajna korelacija imunohistohemijskog nalaza p16^{INK4A} proteina sa nalazom onkogenih HPV (Pearson, $R = -0,122$, $p > 0,05$, test linearne korelacije).

Kada se analiziraju samo oni uzorci u kojima je nađena pozitivna vrednost imunohistohemijskog nalaza p16^{INK4A} proteina prema nalazu onkogenih HPV korelacija ne postoji (Pearson, $R = -0,241$, $p > 0,05$, test linearne korelacije).

Kod 21 bolesnica Papanikolau testom utvrđen je LSIL nalaz. U uzorcima pet bolesnica ove grupe nađeno je prisustvo HPV tipa 16 (24%), kao i istovremeno prisustvo HPV tipova 16 i 31 u uzorcima drugih pet bolesnica (24%) (tabela 6). U uzorcima tri bolesnice ove grupe nađeno je prisustvo

HPV tipa 31 (14%), dok je u uzorcima po dve bolesnice nađeno prisustvo HPV tipa 18 (9,5%), prisustvo HPV tipova 16 i 18 (9,5%) i prisustvo HPV tipova 18 i 31 (9,5%). U uzorcima dve bolesnice nije detektovano prisustvo patogenih tipova HPV (9,5%).

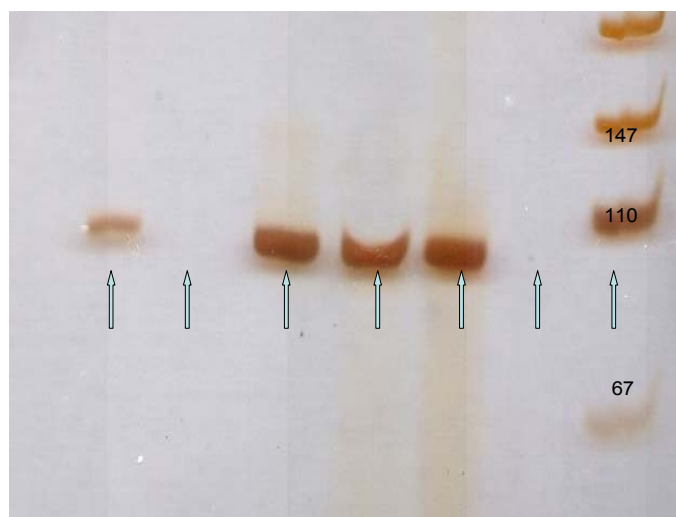
Kod 13 bolesnica Papanikolau testom utvrđen je HSIL nalaz. U uzorcima šest bolesnica ove grupe nađeno je prisustvo HPV tipa 16 (46%), u uzorcima tri bolesnice nađeno je prisustvo HPV tipa 31 (23%), u uzorcima dve bolesnice nađeno je prisustvo HPV tipova 18 i 31 (15%) i u uzorku jedne bolesnice prisustvo HPV tipova 16, 31, 33 (8%). U uzorku jedne bolesnice nije detektovano prisustvo patogenih tipova HPV (8%).

Poređenjem vrednosti Papanikolau testa sa nalazom prisustva onkogenih tipova HPV, u grupi bolesnica sa premali-

Tabela 6
Distribucija vrednosti nalaza Papanikolau testa prema nalazu prisustva onkogenih humanih papiloma virusa (HPV) u uzorcima premalignih lezija grlića materice bolesnica

HPV tip	LSIL* (n = 21)		HSIL† (n = 13)		ASCUS‡ (n = 2)		Carcinoma in situ (n = 2)	
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
Negativan	2	9,5	1	8	0	0	0	0
16	5	24	6	46	0	0	1	50
18	2	9,5	0	0	0	0	1	50
31	3	14	3	23	0	0	0	0
33	0	0	0	0	1	50	0	0
16, 18	2	9,5	0	0	0	0	0	0
16, 31	5	24	0	0	0	0	0	0
16, 33	0	0	0	0	0	0	0	0
18, 31	2	9,5	2	15	1	50	0	0
18, 33	0	0	0	0	0	0	0	0
31, 33	0	0	0	0	0	0	0	0
16, 18, 31	0	0	0	0	0	0	0	0
16, 18, 33	0	0	0	0	0	0	0	0
16, 31, 33	0	0	1	8	0	0	0	0
18, 31, 33	0	0	0	0	0	0	0	0

* skvamozna intraepitelna lezija niskog stepena; † skvamozna intraepitelna lezija visokog stepena; ‡ atipične skvamozne ćelije neodređenog značaja



Sl. 3 – 10% poliakril amidni elektroforetski gel (PAGE) sa razdvojenim PCR (polymerase chain reaction) umnožcima uzoraka humanog papiloma virusa (HPV) 16 pozitivnih bolesnica. Trake 1, 3, 4 su uzorci HPV 16 pozitivnih bolesnica, 2 je uzorak HPV 16 negativne bolesnica. Traka 5 je pozitivna kontrola, traka 6 negativna kontrola, a 7 su markeri deoksiribonukleinske kiseline

gnim lezijama grlića materice pokazano je da ne postoji značajna međusobna zavisnost (Pearson $R = -0,042$, $p > 0,05$, test linearne korelacije).

Diskusija

U radu su poređeni rezultati Papanikolau testa, CINtec™ p16^{INK4a} citološkog imunohistohemijskog testa, PCR HPV tipizacije na HPV tipove 16, 18, 31 i 33 i biopstat promena kod 48 bolesnica sa premalignim lezijama grlića materice i HPV cervicitisom i kod deset zdravih žena. Cilj je bio da se utvrdi da li primena CINtec™ p16^{INK4a} citološkog imunohistohemijskog testa može i u kojoj meri da poboljša preciznost konvencionalnih skrining testova premalignih lezija grlića materice.

Poređenjem rezultata Papanikolau testa sa PH nalazom utvrdili smo 18,7% lažno pozitivnih Papanikolau nalaza, a 20,8% lažno negativnih, što je u saglasnosti sa rezultatima nekih autora koji su utvrdili da u rutinskoj primeni Papanikolau testa ima do 30% lažno pozitivnih i 15–50% lažno negativnih rezultata⁴.

U našoj studiji sve zdrave žene, kao i žene sa reaktivnim promenama i 30% žena iz grupe sa LSIL promenama, imale su negativnu vrednost imunohistohemijskog nalaza p16^{INK4a} proteina. Murphy i sar.²² su nasuprot tome utvrdili kod svih žena sa LSIL promenama pozitivan imunohistoemijski nalaz p16^{INK4a} proteina. Moguće objašnjenje za ovu razliku u dobijenim rezultatima je činjenica da su autori koristili ThinPrep preparate za Papanikolau test i za p16^{INK4a} test, dok smo mi navedene analize radili na konvencionalnim citološkim razmazima cerviksnih briseva. Međutim Guo i sar.²⁵ su, koristeći SurePath preparate, a Holladay i sar.²⁶ koristeći ThinPrep preparate, kod 42% žena iz grupe sa LSIL promenama našli negativnu vrednost imunohistoemijskog nalaza p16^{INK4a} proteina, a Meyer i sar.²⁷ su imali čak 61% bolesnica sa LSIL promenama takođe negativnih na p16^{INK4a} protein. Analizirajući bolesnice sa HSIL promenama utvrdili smo da je 5,5% tih slučajeva imalo negativnu vrednost imunohistoemijskog nalaza p16^{INK4a} proteina. Murphy i sar.²² imali su 2% negativnih HSIL slučajeva, Guo i sar.²⁵ 2,9%, Holladay i sar.²⁶ 22% i Meyer i sar.²⁷ 4%.

Razlog za ovakva odstupanja mogu biti nestandardizovane procedure za demaskiranje fiksativom umreženih epitopa. Formaldehid korišćen kao fiksativ za imunocitohemijske analize daje odličnu očuvanost morfologije, ali je neophodno primeniti adekvatnu proceduru za mikrotalasno demaskiranje epitopa, zbog toga što aldehidni fiksativi umrežavaju proteine. Ukoliko procedura za demaskiranje epitopa nije standardizovana (optimalno vreme izlaganja mikrotalasima, jačina mikrotalasa, vrsta pufera) moguće su lažno negativne imunohistoemijске reakcije²⁸.

Bose i sar.²⁹ su, poredeći rezultate p16 testa prema Papanikolau testu, dobili 20% negativnih HSIL slučajeva i 79% negativnih LSIL, dok smo mi imali 15% negativnih HSIL i

38% negativnih LSIL slučajeva. Razlog za manju ekspresiju p16 u LSIL nego u HSIL lezijama može biti i to što je određeni procenat LSIL lezija izazvan nisko rizičnim HPV tipovima. Afinitet E7 proteina LR-HPV tipova za Rb je mnogo manji od afiniteta HR-HPV tipova³⁰. Bose i sar.²⁹ smatraju da mali broj LSIL slučajeva pozitivan na p16, kao i činjenica da samo mali broj LSIL lezija progredira u HSIL, možda ukazuje na interesantnu mogućnost da se ovaj test može iskoristiti za trijažiranje bolesnica kod kojih je neophodno dalje i detaljnije praćenje. Focchi i sar.³¹ čak smatraju da se stepen pozitivnosti p16 u LSIL lezijama može smatrati prediktivnim faktorom. Osim toga, dobijene vrednosti p16 testa u odnosu na Papanikolau test treba svakako posmatrati i u kontekstu veze sa prisustvom i tipom HR-HPV.

U grupi HPV pozitivnih žena 60% imalo je pozitivnu imunohistoemijšku reakciju na p16^{INK4a} protein, za razliku od 40% koliko je utvrđeno u studiji Bosea i sar.²⁹. U grupi HPV negativnih bolesnica 71,4% bilo je negativno i na p16 testu, dok su Evans i sar.³² imali 96% takvih bolesnica.

Kod jedne HPV negativne bolesnice utvrdili smo vrednost p16 testa 1+, a kod druge vrednost 2+. Kako je naše ispitivanje obuhvatilo samo ispitivanje četiri tipa HPV, ne može se isključiti mogućnost infekcije i nekim drugim HPV tipovima. Osim toga u literaturi je opisano i postojanje HPV nezavisne putanje aktivacije p16^{INK4a} proteina^{19–23}.

Poređenjem rezultata Papanikolau testa sa HPV nalazima utvrdili smo da je i kod bolesnica sa LSIL (24%) i onih sa HSIL (46%) promenama najzastupljeniji bio pozitivan nalaz HPV tipa 16. Evans i sar.³² su u velikoj studiji koja je obuhvatila 1 100 bolesnica analizirali prisustvo HPV tipova 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 68 i utvrdili su da je HPV tip 16 bio prisutan kod 15,5% LSIL i kod 49% HSIL slučajeva.

Kako je u literaturi potvrđeno da je HPV tipa 16 (uz HPV tipa 18 i HPV tipa 31) najčešće detektovan tip HR-HPV u HSIL lezijama i invazivnim karcinomima anogenitalne regije³³, neophodno je detaljnije praćenje bolesnica koje su HPV tipova 16 i 18 pozitivne.

Zaključak

Kod bolesnica sa premalignim lezijama grlića materice postoji značajnija pozitivna korelacija stepena ekspresije p16^{INK4a} proteina u razmazu citološkog brisa grlića materice sa stepenom histološke displazije, u odnosu na nalaz Papanikolau testa. Osim toga, ne postoji statistički značajna korelacija vrednosti imunohistoemijskog nalaza p16^{INK4a} proteina i nalaza onkogenih HPV tipova.

Takođe, između vrednosti Papanikolau testa i nalaza prisustva onkogenih tipova HPV ne postoji značajna međusobna zavisnost.

Upotreba CINtec™ p16^{INK4a} citološkog imunohistoemijskog testa može značajno poboljšati preciznost konvencionalnih skrining testova premalignih lezija grlića materice.

L I T E R A T U R A

1. *Wright T, Kurman R, Ferenczy A.* Precancerous lesions of the cervix. In: *Kurman R*, editor. *Blausten's pathology of the female genital tract*. 4th ed. New York: Springer-Verlag; 1994. p. 229–77.
2. *zur Hausen H.* Papillomavirus infections – a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1288(2): F55–78.
3. *Papanicolaou GN, Traut HF.* The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. 1941. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121(3): 211–24.
4. *Jacobs MV, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Dillner J, Forslund O, Jobansson B*, et al. Reliable high risk HPV DNA testing by polymerase chain reaction: an intermethod and intramethod comparison. *J Clin Pathol* 1999; 52(7): 498–503.
5. *Fabey MT, Irwig L, Macaskill P.* Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995; 141(7): 680–9.
6. *Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD*, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132(10): 810–9.
7. *Muñoz N.* Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000; 19(1–2): 1–5.
8. *Dell G, Gaston K.* Human papillomaviruses and their role in cervical cancer. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58(12–13): 1923–42.
9. *zur Hausen H.* Papillomaviruses in human cancers. *Proc Assoc Am Physicians* 1999; 111(6): 581–7.
10. *Cuzick J.* Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *JAMA* 2000; 283(1): 108–9.
11. *Lörincz AT, Richart RM.* Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127(8): 959–68.
12. *von Knebel Doeberitz M.* New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections. *Eur J Cancer* 2002; 38(17): 2229–42.
13. *White AE, Livanos EM, Tlsty TD.* Differential disruption of genomic integrity and cell cycle regulation in normal human fibroblasts by the HPV oncoproteins. *Genes Dev* 1994; 8(6): 666–77.
14. *Duensing S, Münger K.* Centrosome abnormalities, genomic instability and carcinogenic progression. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1471(2): M81–8.
15. *Sano T, Oyama T, Kashivabara K, Fukuda T, Nakajima T.* Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. *Am J Pathol* 1998; 153(6): 1741–8.
16. *Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, Ridder R, Rudy W, Petry U*, et al. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer* 2001; 92(2): 276–84.
17. *Negri G, Egarter-Vigl E, Kasal A, Romano F, Haitel A, Mian C.* p16INK4a is a useful marker for the diagnosis of adenocarcinoma of the cervix uteri and its precursors: an immunohistochemical study with immunocytochemical correlations. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(2): 187–93.
18. *Agoff SN, Lin P, Morihara J, Mao C, Kiviat NB, Koutsky LA.* p16(INK4a) expression correlates with degree of cervical neoplasia: a comparison with Ki-67 expression and detection of high-risk HPV types. *Mod Pathol* 2003; 16(7): 665–73.
19. *Bibbo M, Klump WJ, DeCocco J, Kovatich AJ.* Procedure for immunocytochemical detection of P16INK4a antigen in thin-layer, liquid-based specimens. *Acta Cytol* 2002; 46(1): 25–9.
20. *Saqi A, Pasha TL, McGrath CM, Yu GH, Zhang P, Gupta P.* Overexpression of p16INK4a in liquid-based specimens (SurePath) as marker of cervical dysplasia and neoplasia. *Diagn Cytopathol* 2002; 27(6): 365–70.
21. *Nieh S, Chen SF, Chu TY, Lai HC, Fu E.* Expression of p16 INK4A in Papanicolaou smears containing atypical squamous cells of undetermined significance from the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2003; 91(1): 201–8.
22. *Murphy N, Ring M, Killalea AG, Uhlmann V, O'Donovan M, Mulcahy F*, et al. p16INK4a as a marker for cervical dyskaryosis: CIN and cGIN in cervical biopsies and ThinPrep smears. *J Clin Pathol* 2003; 56(1): 56–63.
23. *Milde-Langosch K, Riethdorf S, Kraus-Pöppinghaus A, Riethdorf L, Löning T.* Expression of cyclin-dependent kinase inhibitors p16MTS1, p21WAF1, and p27KIP1 in HPV-positive and HPV-negative cervical adenocarcinomas. *Virchows Arch* 2001; 439(1): 55–61.
24. *Baay MF, Quint WG, Koudstaal J, Hollema H, Duk JM, Burger MP*, et al. Comprehensive study of several general and type-specific primer pairs for detection of human papillomavirus DNA by PCR in paraffin-embedded cervical carcinomas. *J Clin Microbiol* 1996; 34(3): 745–7.
25. *Guo M, Hu L, Baliga M, He Z, Hughson MD.* The predictive value of p16(INK4a) and hybrid capture 2 human papillomavirus testing for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2004; 122(6): 894–901.
26. *Holladay EB, Logan S, Arnold J, Knesel B, Smith GD.* A comparison of the clinical utility of p16(INK4a) immunolocalization with the presence of human papillomavirus by hybrid capture 2 for the detection of cervical dysplasia/neoplasia. *Cancer* 2006; 108(6): 451–61.
27. *Meyer JL, Hanlon DW, Andersen BT, Rasmussen OF, Bisgaard K.* Evaluation of p16INK4a expression in ThinPrep cervical specimens with the CINtec p16INK4a assay: correlation with biopsy follow-up results. *Cancer* 2007; 111(2): 83–92.
28. *Pileri SA, Roncador G, Ceccarelli C, Piccioli M, Briskomatis A, Sabbatini E*, et al. Antigen retrieval techniques in immunohistochemistry: comparison of different methods. *J Pathol* 1997; 183(1): 116–23.
29. *Bose S, Evans H, Lantzy L, Scharre K, Youssef E.* p16(INK4A) is a surrogate biomarker for a subset of human papilloma virus-associated dysplasias of the uterine cervix as determined on the Pap smear. *Diagn Cytopathol* 2005; 32(1): 21–4.
30. *Keating JT, Criko A, Riethdorf S, Riethdorf L, Quade BJ, Sun D*, et al. Ki-67, cyclin E, and p16INK4 are complimentary surrogate biomarkers for human papilloma virus-related cervical neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(7): 884–91.
31. *Focchi GR, Silva ID, Nogueira-de-Souza NC, Dobo C, Oshima CT, Stavale JN.* Immunohistochemical expression of p16(INK4A) in normal uterine cervix, nonneoplastic epithelial lesions, and low-grade squamous intraepithelial lesions. *J Low Genit Tract Dis* 2007; 11(2): 98–104.
32. *Evans MF, Adamson CS, Papillo JL, St John TL, Leiman G, Cooper K.* Distribution of human papillomavirus types in ThinPrep Papanicolaou tests classified according to the Bethesda 2001 terminology and correlations with patient age and biopsy outcomes. *Cancer* 2006; 106(5): 1054–64.
33. *Hausen H.* Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(5): 342–50.

Rad je primljen 22. X 2007.



ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД
ВОЈНОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЈА
Црнотравска 17, 11040 Београд, Србија
Тел/факс: +381 11 2669689
vmaini1@eunet.yu
vmaini2@eunet.yu

Позив на рекламирање у 2008. години

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

Часопис „Војносанитетски преглед“, званични орган лекара и фармацеута Војске Србије, научно-стручног је карактера и објављује радове из свих области биомедицине и фармације. Радове равноправно објављују стручњаци из војних и цивилних установа и из иностранства. 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: *Index Medicus (Medline)*, *Excerpta Medica (EMBASE)*, *EBSCO* (преко ове базе ВСП је *on line* доступан од 2002. године у *pdf* формату) и *Biomedicina Serbica*. У току наредне године ВСП треба да испуни све услове чувеног *Thompson's Institute for Scientific Information® – Science Citation index® (ISI–SCI)* у Филаделфији, тј. да добије свој *Impact factor* уласком у *Current Contents*.

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



Povezanost vrste rastvora za dijalizu sa stepenom kardiovaskularnih promena kod bolesnika na kontinuiranoj ambulatnoj peritoneumskoj dijalizi

Correlation between dialysis solution type and cardiovascular morbidity rate in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis

Verica Stanković-Popović*, Đoko Maksić†, Žarko Vučinić‡, Toplica Lepić§, Dragan Popović||, Biljana Miličić¶

Vojnomedicinska akademija, *Funkcijska dijagnostika i kabinet za nefrologiju, †Sektor za lečenje, ‡Funkcijska dijagnostika za kardiologiju, §Klinika za neurologiju, Beograd; Klinički centar Srbije, ||Institut za bolesti digestivnog sistema, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Beograd; Stomatološki fakultet, ¶Institut za informatiku, Beograd

Apstrakt

Uvod/Cilj. Bolesnici koji se leče peritoneumskom dijalizom (PD) imaju značajno povišen rizik od pojave kardiovaskularnih bolesti. Cilj rada bio je da se utvrde kardiovaskularne promene kod bolesnika na kontinuiranoj ambulatnoj peritoneumskoj dijalizi (KAPD), kao i postojanje eventualnih razlika u njihovom prisustvu zavisno od biokompatibilnosti korišćenih rastvora za PD. **Metode.** Analitičkom studijom preseka obuhvaćena su ukupno 42 bolesnika lečena više od godinu dana putem KAPD (dijalizni staž: 3 ± 2 godine). Pri tome, kod polovine bolesnika, prosečne starosti $47,43 \pm 12,87$ godine, primenjivani su bioinkompatibilni rastvori za PD (kiseli standardni rastvori: PDB-1); kod druge polovine bolesnika prosečne starosti $68,62 \pm 13,98$ god. primenjivani su biokompatibilniji rastvori za PD (neutralni rastvori sa znatno manjom koncentracijom degradacionih produkata glukoze, $1,25$ mmol/l Ca^{2+} i 40 mmol/l laktata: PDB-2). Prosečan broj epizoda peritonitisa u obe grupe ispitanika bio je sličan: 1 epizoda na 36–44 meseca lečenja. Kontrolnu grupu činio je 21 bolesnik u stadijumu III-IV hronične bubrežne insuficijencije (jačina glomerulske filtracije: $22,19 \pm 10,73$ ml/min), prosečne starosti $65,29 \pm 13,74$ godine. Svim bolesnicima urađena je transtorakalna ehosonografija i utvrđena ejekciona frakcija (EF) leve komore, postojanje hipertrofije leve komore (HLK) i kalcifikacije u zidu ili srčanim zaliscima (VK), kao i doplerohosonografija krvnih sudova vrata kojom se merena debljina intimomedijalnog kompleksa (IMK) nad *a. carotis communis*, stepen suženja lumena arterije i prisustvo kalcifikovanih ateros-

klerotskih plakova. **Rezultati.** Vrednosti EF bili su: kod PDB-1 $62,05 \pm 5,65\%$; kod PDB-2 $53,43 \pm 7,47\%$; u kontrolnoj grupi $56,71 \pm 8,12\%$ (Bonferroni test, $p = 0,001$). HLK zabeležena je u PDB-1 grupi kod $47,6\%$ bolesnika, u PDB-2 grupi kod $61,9\%$ bolesnika i u kontrolnoj grupi kod $52,4\%$ bolesnika (χ^2 test; $p = 0,639$). Detektovane su VK kod $52,4\%$ bolesnika u PDB-1 grupi kod $42,9\%$ bolesnika u PDB-2 grupi i kod $23,8\%$ bolesnika iz kontrolne grupe (χ^2 test; $p = 0,776$). Debljina IMK iznosila je u PDB-1 grupi $1,26 \pm 0,54$ mm, u PDB-2 grupi $1,23 \pm 0,32$ mm i u kontrolnoj grupi $1,25 \pm 0,27$ mm (Bonferroni test; $p = 0,981$). Stepent suženja lumena arterije: bio je u PDB-1 grupi $13,78 \pm 18,26\%$, u PDB-2 grupi $18,57 \pm 22,98\%$ i u kontrolnoj grupi $25,00 \pm 28,02\%$ (Kruskal Wallis test; $p = 0,413$). Kalcifikovani aterosklerotski plakovi detektovani su kod $61,9\%$ bolesnika u PDB-1 grupi, kod $85,7\%$ bolesnika u PDB-2 grupi i kod 81% bolesnika u kontrolnoj grupi (χ^2 test; $p = 0,159$). **Zaključak.** PD dodatno doprinosi oboljevanju kardiovaskularnog sistema kod bolesnika sa HBI, naročito preko uticaja na EF srca i perifernu ateroskleroze. Pri tome, starost bolesnika na KAPD u većoj meri utiče na ispoljavanje ubrzanog procesa ateroskleroze i kardiovaskularnog oboljenja nego dužina vremenskog dijaliziranja i biokompatibilnost korišćenih rastvora.

Ključne reči: dijaliza, peritoneumska, ambulatna, kontinuirana; kardiovaskularne bolesti; morbiditet; rastvori, dijalizni; rizik, procena.

Abstract

Background/Aim. Peritoneal dialysis (PD) patients have an increased risk for cardiovascular diseases. The aim of the study was to evaluate the cardiovascular changes in patients undergoing chronic PD and the eventual existing differences depending on biocompatibility of dialysis solutions.

Methods. After 3 ± 2 years of starting PD, 21 PD patients on the treatment with bioincompatible dialysis solutions (conventional glucose-based solutions: PDB-1), average age 47.43 ± 12.87 years, and 21 PD patients on the treatment with biocompatible dialysis solutions (neutral solutions with lower level of glucose degradation products, lower concentration of Ca^{2+} and neutral pH: PDB-2), average age

68.62±13.98 years, participated in the longitudinal study. The average number of episodes of peritonitis was similar in both groups: 1 episode per 36 months of the treatment. The control group included 21 patients with preterminal phase of chronic renal failure (Glomerular Filtration Rate: 22.19±10.73 ml/min), average age 65.29± 13.74 years. All the patients underwent transthoracic echocardiography (in order to detect: ejection fraction (EF), left ventricular hypertrophy (LVH), and valvular calcification (VC) and B-mode ultrasonography of common carotid artery (CCA): IMT, lumen narrowing, and plaque detection. **Results.** The values of EF were: in PDP-1 group 62.05±5.65%, in PDP-2 group 53.43±7.47%, and in the control group 56.71±8.12% (Bonferroni test, $p = 0.001$). The recorded LVH was: in PDP-1 group in 47.6% of the patients; in PDP-2 group in 61.9% of the patients; and in control the group in 52.4% (χ^2 test; $p = 0.639$). The detected VC was: in PDP-1 in 52.4% of the patients, in PDP-2 group in 42.9% of the patients, and in the control group in 23.8% of the patients (χ^2 test; $p = 0.776$). The IMT was: in PDP-1 group 1.26±0.54 mm,

in PDP-2 group 1.23±0.32, and in the control group 1.25±0.27 mm (Bonferroni test; $p = 0.981$). An average lumen narrowing was: in PDP-1 group 13.78±18.26%, in PDP-2 group 18.57±22.98%, and in the control group 25.00±28.02% (Kruskal Wallis test; $p = 0.413$). Calcified plaques of CCA were detected in PDP-1 group in 61.9% of the patients, in PDP-2 group in 85.7%, of the patients and in the control group in 81% of the patients (χ^2 test; $p = 0.159$). **Conclusion.** Generally, PD had a significant influence on cardiovascular morbidity in the treated patients, especially on the left ventricular function and peripheral atherosclerosis. The age of the patients had more influence on acceleration of atherosclerosis than the length of dialysis or biocompatibility of dialysis solutions.

Key words:
peritoneal dialysis, continuous ambulatory;
cardiovascular diseases; morbidity; dialysis solutions;
risk assessment.

Uvod

Peritoneumska dijaliza (PD) danas predstavlja komplementarnu metodu hemodijalizi i transplantaciji bubrega u lečenju bolesnika sa terminalnom hroničnom bubrežnom insuficijencijom (HBI). Zahvaljujući brojnim inovacijama na polju sistema i rastvora za PD, uvođenju koncepta adekvatnosti, smanjenju stope infektivnih komplikacija i dobroj rehabilitaciji bolesnika, broj bolesnika lečenih ovom metodom iz godine u godinu se permanentno povećava. Preko 150 000 bolesnika širom sveta leči se nekom od metoda hronične PD¹.

Iako je lečenje PD rezultovalo boljim preživljavanjem tokom prve dve godine lečenja u poređenju sa lečenjem hemodijalizom, smrtnost bolesnika koji se nalaze na lečenju PD i dalje je neprihvatljivo visoka, približna sa malignim tumorima u odmaklim stadijumima². Godišnja stopa smrtnosti bolesnika na PD iznosi preko 20%^{3,4}, pri čemu oko 60% bolesnika umire od kardiovaskularnih bolesti (KV)⁵⁻⁷. Potrebno je istaći da 20–40% bolesnika na PD ima ishemijsku bolest srca (IBS)⁸⁻¹⁰, a godišnja stopa smrtnosti od KV bolesti tih bolesnika je oko 15 puta veća u odnosu na tu stopu u opštoj populaciji³. Glavni uzrok povećanog obolevanja od KV bolesti i visoke stope smrtnosti tih bolesnika je brza progresija ateroskleroze¹¹⁻¹⁴. Bolesnici sa HBI ne samo da su u najvišoj opasnosti od nastanka neželjenih KV događaja¹⁵, kao što je IBS¹⁶, nego imaju i veoma visoku stopu smrtnih ishoda u toku akutnih koronarnih događaja¹⁷.

Prevalencija tradicionalnih faktora rizika za pojavu ateroskleroze kod bolesnika na dijalizi je visoka¹⁸. Kod ovih bolesnika može se naći većina faktora rizika prisutnih i kod bolesnika sa HBI, kao što su dislipidemija, hiperinsulinemija, gojaznost, dijabetes, opterećenje volumenom, hipertenzija, hipertrofija leve komore (LK), srčana slabost, hiperhomocisteinemija, poremećaj metabolizma kalcijuma i fosfora i kalcifikacije tkiva, oksidativni stres, pušenje i dr.^{19,20}. Usled opterećenja glukozom PD može biti uzrok značajnijeg dejs-

tva nekoliko faktora rizika, kao što su dislipidemija (visoki nivoi ukupnog i LDL holesterola, apolipoproteina B i triglicerida i snižen nivo HDL holesterola), hiperinsulinemija, kao i intolerancija glukoze, sa stvaranjem uznapredovalih krajnjih produkata glikosilacije (*advanced glycation end product* – AGE)^{19,21}.

Faktori rizika potencirani su ubrzanom aterosklerozom, dužinom lečenja dijalizom i prethodnom primenom imunosupresivnih lekova. Korekcijom faktora rizika moglo bi se postići značajno smanjenje stope smrtnosti zbog KV bolesti i bitno poboljšati kvalitet života bolesnika.

Cilj rada bio je da se utvrde KV promene kod bolesnika na kontinuiranoj ambulantnoj PD (KAPD), kao i postojanje eventualnih razlika u njihovom prisustvu u zavisnosti od biokompatibilnosti korišćenih rastvora za PD.

Metode

Istraživanje je sprovedeno u ambulanti za PD funkcijske dijagnostike za nefrologiju Dijagnostičko-polikliničkog centra Vojnomedicinske akademije, uz saradnju kardiologa i neurologa Vojnomedicinske akademije, u periodu od početka 2005. do sredine 2006. godine.

Analitičkom studijom preseka obuhvaćena su 42 bolesnika (26 muškaraca i 16 žena) duže od godinu dana lečena hroničnim programom PD po metodi KAPD. Njih 21 (50%) koristilo je biokompatibilne rastvore za PD (standardni kiseli rastvori različitih koncentracija glukoze sa 1,75 mmol/l Ca²⁺ i 35 mmol/l laktata kao pufera), dok je preostali 21 bolesnik (50%) bio na biokompatibilnijim rastvorima za PD (neutralni rastvori sa znatno manjom koncentracijom degradacionih produkata glukoze, 1,25 mmol/l Ca²⁺ i 40 mmol/l laktata). Kontrolnu grupu činio je 21 bolesnik (17 muškaraca i 4 žene) u HBI sa klirensom kreatinina 30–15 ml/min (III-IV stadijum HBI).

Rezidualna bubrežna funkcija, kako kod bolesnika na KAPD tako i u kontrolnoj grupi, procenjena je izračunava-

njem klirensa kreatinina i ureje metodom skupljanja urina tokom 24 sata (izračunavanjem jačine glomerulske filtracije – JGF) i, preciznije, određivanjem klirensa cistatina C posredstvom merenja njegove koncentracije u serumu standardnom biohemijском metodom (ref. vrednost 0,53–0,95 mg/l).

Zahvaćenost krvnih sudova procesom ateroskleroze kod svih bolesnika na KAPD i u kontrolnoj grupi procenjivana je kolor dopler ehosonografijom karotidnih arterija na aparatu Toshiba Powervision 7 000, sa osvrtom na sledeće parametre: kvantitativno merenje u mm debljine intimomedijalnog kompleksa (IMK) nad *a. carotis communis* (normalna debljina do 0,8 mm), kvalitativno prisustvo kalcifikovanih ateroskleroznih plakova (+/-) i kvantitativno merenje stepena suženja lumena arterije (%).

U cilju procene promena na miokardu, svim bolesnicima na KAPD, kao i u kontrolnoj grupi, rađena je transtorakna ehokardiografija na aparatu Toshiba Powervision 7 000, sa osvrtom na sledeće parametre: kvantitativno merenje ejeckione frakcije (EF) miokarda kao parametra funkcije LK (normalna vrednost 64±10%), kvalitativno određivanje prisustva hipertrofije LK (+/-) i kvalitativno određivanje postojanja kalcifikacija valvula ili anulusa, te eventualno postojanje kalcifikacija u samom miokardu (+/-).

Za statističku obradu podataka korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike (aritmetička sredina, medijana, mere varijabiliteta: standardna devijacija (SD), minimalna i maksimalna vrednost), dok su za testiranje hipoteza korišćeni sledeći testovi: χ^2 test, Mann Whitney *U* test, jednofaktorska analiza varijanse – Bonferroni test i Kruskal Wallisov test. Za analizu povezanosti varijabli korišćene su univarijantna i multivarijantna regresiona analiza. Nivo verovatnoće nulte hipoteze manji od 0,05 ($p < 0,05$) smatran je statistički značajnim.

Rezultati

Između posmatranih grupa ispitanika na hroničnom programu PD dijalize: sa bioinkompatibilnim i biokompati-

bilnijim rastvorima i kontrolne grupe ispitanika sa HBI, uočena je statistički značajna razlika u starosti ispitanika (jednofaktorska analiza varijanse; $p = 0,000$). Međugrupnom analizom nađeno je da su ispitanici na PD sa bioinkompatibilnim rastvorima bili statistički značajno mlađi (47,43±12,87 godina), kako od ispitanika na PD sa biokompatibilnijim rastvorima (68,62±13,98 godina) (Bonferroni test; $p = 0,000$), tako i od ispitanika u kontrolnoj grupi (65,29±13,74 godina) (Bonferroni test; $p = 0,000$). Između ispitanika u kontrolnoj grupi i ispitanika na PD sa biokompatibilnim rastvorima razlika nije bila statistički značajna (Bonferroni test; $p = 0,989$) (tabela 1).

Zastupljenost ispitanika po polu nije se statistički značajno razlikovala između ispitanika na PD sa bioinkompatibilnim i biokompatibilnijim rastvorima i ispitanika u kontrolnoj grupi (χ^2 test; $p = 0,129$). U sve tri grupe više su bili zastupljeni oboleli muškog pola (tabela 1).

Između ispitanika u posmatranim grupama uočena je statistički značajna razlika u osnovnoj bolesti (χ^2 test; $p = 0,012$). U grupi bolesnika na PD sa bioinkompatibilnim rastvorima najviše ispitanika bolovalo je od hroničnog glomerulonefritisa (GMN chr) (47,6%). Kod ispitanika na PD sa biokompatibilnijim rastvorima 47,6% ispitanika imalo je nefroangiosklerozu, a 38,1% dijabetesnu nefropatiju. U kontrolnoj grupi najviše ispitanika (42,9%) bilo je sa nefroangiosklerozom (tabela 1).

Nije uočena statistički značajna razlika u dužini dijaliznog staža (Mann Whitney *U* test; $p = 0,102$), kao ni u broju epizoda peritonitisa na godišnjem nivou između navedenih podgrupa ispitanika na hroničnom programu PD (Mann Whitney *U* test; $p = 0,606$) (tabela 1).

Dnevna diureza, JGF i serumski nivo cistatina C očekivano su se statistički značajno razlikovali između sve tri posmatrane grupe. Ispitanici u kontrolnoj grupi imali su statistički značajno više vrednosti navedenih parametara, kako u odnosu na ispitanike na PD sa bioinkompatibilnim rastvorima (Bonferroni test; $p = 0,000$, Kruskal Wallisov test; $p = 0,000$ i jednofaktorska analiza varijanse; $p = 0,000$), tako

Tabela 1

Opšte karakteristike ispitanika

Parametri	Grupe bolesnika		
	dijaliza bioinkompatibilnim rastvorima	dijaliza biokompatibilnijim rastvorima	kontrolna grupa
Broj ispitanika	21	21	21
Starost (godine) (\bar{x} ±SD)	47,43±12,87	68,62±13,98	65,29±13,74
Pol [n (%)]			
muškarci	11 (52,4%)	15 (71,4%)	17 (81,0%)
žene	10 (47,6%)	6 (28,6%)	4 (19,0%)
Osnovna bubrežna bolest [n (%)]			
dijabetesna nefropatija	5 (23,8%)	8 (38,1%)	5 (23,8%)
hronični glomerulonefritis	10 (47,6%)	2 (9,5%)	5 (23,8%)
nefroangioskleroza	1 (4,8%)	10 (47,6%)	9 (42,9%)
balkanska endemska nefropatija	3 (14,3%)	0 (0%)	0 (0%)
nefrolitijaza	1 (4,8%)	1 (4,8%)	2 (9,5%)
nepoznat uzrok	1 (4,8%)	0 (0%)	0 (0%)
Dužina dijaliznog staža (godine) (\bar{x} ±SD)	3,14±2,73	3,95±2,44	/
Broj epizoda peritonitisa/godini (\bar{x} ±SD)	0,27±0,33	0,33±0,40	/
Dnevna diureza (l) (\bar{x} ±SD)	0,64±0,72	0,65±0,59	2,00±0,72
Jačina glomerularne filtracije (ml/min) (\bar{x} ±SD)	1,65±2,09	2,41±2,77	22,19±10,73
Cistatin C (mg/l) (\bar{x} ±SD)	6,23±1,62	5,36±1,31	2,13±0,99

i ispitanike na dijalizi sa biokompatibilnijim rastvorima (Bonferroni test; $p = 0,000$, Kruskal Wallisov test; $p = 0,000$ i Bonferroni test; $p = 0,000$). Između ispitanika na PD sa različitim rastvorima, razlika u vrednostima ovih parametara nije se statistički značajno razlikovala (Bonferroni test; $p = 0,998$, Kruskal Wallisov test; $p = 0,336$ i Bonferroni test; $p = 0,113$) (tabela 1).

Kod svih ispitanika na PD (sa bioinkompatibilnim i biokompatibilnijim rastvorima), kao i u kontrolnoj grupi, dobijene su veće vrednosti debljine IMK (mm) u odnosu na normalu, koje se nisu statistički značajno razlikovale između navedene tri grupe ispitanika (jednofaktorska analiza varijanse; $p = 0,981$). U svim grupama vrednosti ovog parametra bile su slične, s najvećim varijabilitetom i rasponom vrednosti u grupi bolesnika na PD sa bioinkompatibilnim rastvorima (tabela 2).

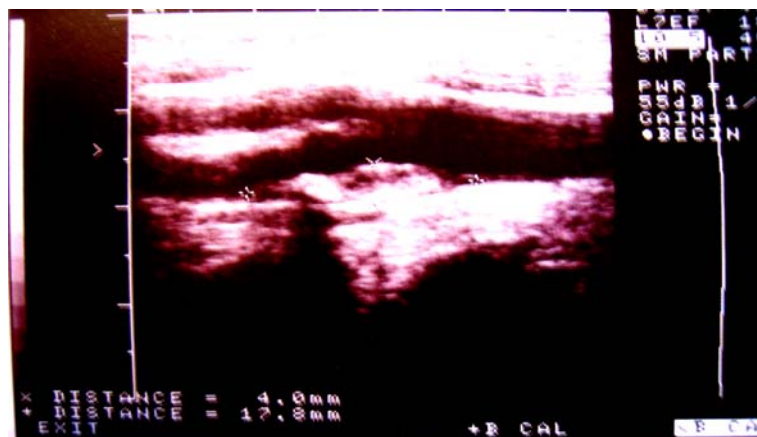
70%, a u kontrolnoj grupi ispitanika maksimalno suženje bilo je 90% (tabela 2). Slika 1 prikazuje stenozu unutrašnje karotidne arterije u rasponu 50–70%.

Zastupljenost ispitanika sa prisutnim kalcifikovanim plakovima u karotidama nije se statistički značajno razlikovala između posmatranih grupa ispitanika (χ^2 test; $p = 0,159$). Analizom dobijenih podataka zapaženo je da su ispitanici sa takvim promenama na karotidama najmanje bili zastupljeni u grupi ispitanika na PD sa bioinkompatibilnim rastvorima, dok je u ostale dve grupe njihova zastupljenost bila približno ista. Prisutne kalcifikate na karotidama imalo je 61,9% ispitanika u grupi na PD sa bioinkompatibilnim rastvorima, 85,7% ispitanika na dijalizi sa biokompatibilnijim rastvorima i 81% ispitanika u kontrolnoj grupi (tabela 2). Aterosklerotski plak u unutrašnjoj karotidnoj arteriji prikazan je na slici 1.

Tabela 2

Parametri kardiovaskularnih oboljenja kod bolesnika na hroničnom programu peritoneumske dijalize zbog hronične bubrežne insuficijencije

Parametri	Grupe bolesnika		
	dijaliza bioinkompatibilnim rastvorima (n = 21)	dijaliza biokompatibilnijim rastvorima (n = 21)	kontrolna grupa (n = 21)
Debljina intimomedijalnog kompleksa ($\bar{x} \pm SD$)	1,26 \pm 0,54	1,23 \pm 0,32	1,25 \pm 0,27
Stepen suženja karotida (%) ($\bar{x} \pm SD$)	13,78 \pm 18,26	18,57 \pm 22,98	25,00 \pm 28,02
Prisustvo kalcifikovanih plakova [n (%)]	13 (61,9%)	18 (85,7%)	17 (81%)
Ejeksiona frakcija (%) ($\bar{x} \pm SD$)	62,05 \pm 5,65	53,43 \pm 7,47	56,71 \pm 8,12
Hipertrofija leve komore [n (%)]	10 (47,6%)	13 (61,9%)	11 (52,4%)
Kalcifikacija zalistaka [n (%)]	11 (52,4%)	11 (52,4%)	9 (42,9%)



Sl. 1 – Aterosklerotski plak na bifurkaciji koji se proteže i u unutrašnju karotidnu arteriju

Stepen suženja karotida (%) nije se statistički značajno razlikovao između obe podgrupe ispitanika na dijalizi i kontrolne grupe (Kruskal Wallisov test; $p = 0,413$). Analizom dobijenih vrednosti zapažen je veliki varijabilitet u vrednostima tog parametra unutar sve tri posmatrane grupe, sa najvišim vrednostima tog parametra kod ispitanika u kontrolnoj grupi. U sve tri grupe bilo je ispitanika bez suženja karotida. Kod ispitanika na PD sa bioinkompatibilnim rastvorima najveći stepen suženja karotide iznosio je 45%, u grupi sa biokompatibilnijim rastvorima maksimalno suženje iznosilo je

Između obe podgrupe ispitanika na PD i bolesnika u kontrolnoj grupi uočena je statistički značajna razlika u vrednostima EF (jednofaktorska analiza varijanse; $p = 0,001$). Najniže vrednosti ovog parametra imali su ispitanici na dijalizi sa biokompatibilnijim rastvorima (53,43 \pm 7,47%), a najviše ispitanici na dijalizi sa bioinkompatibilnim rastvorima (62,05 \pm 5,65%). Međugrupnom analizom, statistički značajna razlika u vrednostima ovog parametra uočena je između ispitanika na dijalizi sa biokompatibilnijim i bioinkompatibilnim rastvorima (Bonferroni test; $p = 0,001$), dok između ispitanika

u kontrolnoj grupi i ispitanika na PD sa biokompatibilnijim rastvorima (Bonferroni test; $p = 0,427$), razlika u vrednostima ovog parametra nije bila statistički značajna (tabela 2).

Nije uočena statistički značajna razlika u zastupljenosti ispitanika sa hipertrofijom LK i kalcifikacijama zalistaka između posmatranih podgrupa na PD i bolesnika u kontrolnoj grupi (χ^2 test; $p = 0,639$ i $p = 0,776$). Najveći broj ispitanika imao je hipertrofiju LK u grupi na dijalizi sa biokompatibilnijim rastvorima (61,9%), zatim u kontrolnoj grupi (52,4%), dok je u grupi na dijalizi sa bioinkompatibilnim rastvorima sa hipertrofijom LK bilo manje od polovine ispitanika (47,6%). Ehokardiografski nalaz hipertrofije LK prikazan je

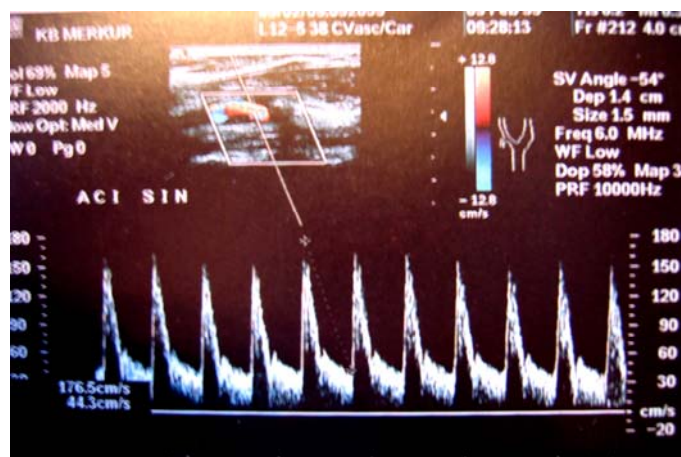
na slici 3. Najmanji broj ispitanika sa prisutnim kalcifikacijama srčanih zalistaka bio je u kontrolnoj grupi (42,9%), dok je u podgrupama na PD zastupljenost ispitanika sa kalcifikacijom zalistaka bila ista i iznosila je 52,4% (tabela 2).

Ispitivanjem uticaja dužine dijaliznog staža na KV morbiditet, univarijantnom regresionom analizom, nije nađen statistički značajan uticaj ovog parametra ni na jedan od posmatranih ultrazvučnih parametara srca i krvnih sudova: debljine IMK, stepena suženja karotida, prisustva kalcifikovanih plakova, EF, hipertrofije LK i kalcifikacije zalistaka (tabela 3).

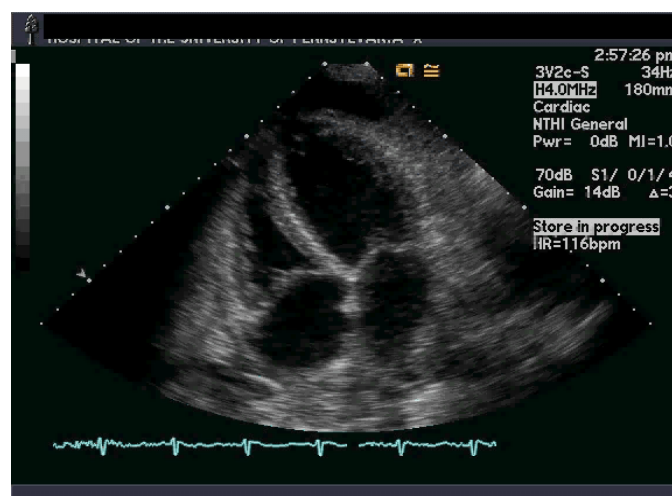
Tabela 3

Rezultati univarijantne regresione analize korišćene za analizu uticaja dužine dijaliznog staža na kardiovaskularne promene

Parametri	Koeficijent regresije (R)	Nestandardizovani koeficijent B	Značajnost (p)
Debljina intimomedijalnog kompleksa	-0,115	-0,678	0,467
Stepen suženja karotida	0,040	0,005	0,800
Prisustvo kalcifikovanih plakova	-0,85	-0,496	0,591
Ejekciona frakcija	-0,241	0,079	0,124
Hipertrofija leve komore	-0,288	-1,481	0,064
Kalcifikacija zalistaka	-0,111	-0,568	0,484



Sl. 2 – Doplerski sprektar pri stenozu unutrašnje karotidne arterije



Sl. 3 – Ehokardiografska slika hipertrofije leve komore

Univarijantnim regresionim modelom nađeno je da starost ispitanika statistički značajno utiče na vrednosti EF miokarda, debljinu IMK (mm), stepen suženja karotida i prisustvo kalcifikovanih plakova. Svi ovi faktori ušli su u multivarijantni regresioni model kojim su izdvojeni nezavisni faktori, a to su bili EF i prisustvo kalcifikovanih plakova. Dobijeni negativni predznak koeficijenta korelacije ukazuje da su stariji ispitanici imali manje vrednosti EF i veću učestalost pojavljivanja kalcifikovanih plakova (tabele 4 i 5).

Uprkos velikom napretku tehnologije dijalize tokom poslednjih 20 godina stopa mortaliteta bolesnika na PD još uvek je neprihvatljivo visoka. Pronalazak faktora koji su odgovorni za loš ishod lečenja dijalizama od velike je važnosti za efikasnije lečenje tih bolesnika.

U ovoj longitudinalnoj studiji preseka ispitivani su parametri procesa ateroskleroze i promene na srcu kod ispitanika na KAPD zavisno od biokompatibilnosti korišćenih rastvora za PD, kao i kod bolesnika sa HBI III-IV stadijuma (kontrolna grupa).

Tabela 4
Rezultati univarijantne regresione analize korišćene za analizu uticaja starosti ispitanika na kardiovaskularne promene

Parametri	Koeficijent regresije (R)	Nestandardizovan koeficijent B	Značajnost (p)
Debljina intimomedijalnog kompleksa	0,283	11,848	0,025
Stepen suženja karotida	0,343	0,238	0,006
Prisustvo kalcifikovanih plakova	-0,548	-20,796	0,591
Ejekcione frakcije	-0,462	-0,952	0,000
Hipertrofija leve komore	-0,150	-4,849	0,242
Kalcifikacija zalistaka	-0,085	-2,745	0,508

Tabela 5
Rezultati multivarijantne regresione analize korišćene za ispitivanje uticaja starosti ispitanika na kardiovaskularne promene

Parametri	Koeficijent regresije (R)	Nestandardizovani koeficijent B	Značajnost (p)
Debljina intimomedijalnog kompleksa	-0,012	-0,498	0,917
Stepen suženja karotida	0,061	0,042	0,590
Ejekciona frakcija	-0,289	-0,595	0,007
Prisustvo kalcifikovanih plakova	-0,340	-12,90	0,01

Biokompatibilnost rastvora za PD, kao i primena same PD, statistički značajano su uticale samo na vrednost EF bez obzira na prisustvo svih ostalih faktora (tabela 6).

U pogledu opštih karakteristika grupa bolesnika u našoj studiji (tri grupe), važno je istaći činjenicu da je uočena statistički značajna razlika u starosti ispitanika. Međugrupnom anali-

Tabela 6
Rezultati univarijantne regresione analize korišćene za analizu uticaja primene dijalize kao i biokompatibilnosti rastvora za peritoneumsku dijalizu na kardiovaskularne promene

Parametri	Koeficijent regresije (R)	Nestandardizovani koeficijent B	Značajnost (p)
Debljina intimomedijalnog kompleksa	-0,010	-0,021	0,938
Stepen suženja karotida	0,007	0,196	0,123
Prisustvo kalcifikovanih plakova	-0,183	-0,350	0,152
Ejekciona frakcija	-0,278	-0,029	0,028
Hipertrofija leve komore	-0,039	-0,064	0,762
Kalcifikacija zalistaka	0,078	0,127	0,545

Diskusija

Najstariji dijalizni modalitet lečenja bolesnika sa terminalnim stadijumom bubrežne i srčane slabosti je PD. Zahvaljujući jednostavnosti sprovođenja dijaliznih izmena, kontinuiranoj svakodnevnoj ultrafiltraciji i dijalizi, malim oscilacijama intravaskularnog volumena i odsustvu potrebe za kreiranjem stalnog vaskularnog pristupa KAPD često predstavlja metodu izbora u lečenju bolesnika sa terminalnom bubrežnom i srčanom insuficijencijom^{22,23}.

zom nađeno je da su ispitanici na PD sa bioinkompatibilnijim rastvorima bili statistički značajno mlađi (47,43±12,87 god.), kako od ispitanika na PD sa biokompatibilnijim rastvorima (68,62±13,98 god.), tako i od ispitanika u kontrolnoj grupi (65,29±13,74 god.). Između ispitanika u kontrolnoj grupi i ispitanika na PD sa biokompatibilnim rastvorima razlika nije bila statistički značajna. Ova činjenica veoma je važna za donošenje svih narednih zaključaka vezanih za ubrzanje ateroskleroze i promena na miokardu kod bolesnika na KAPD i ona verovatno predstavlja razlog što u našoj studiji, uprkos pozitivnom trendu,

nije u svim navedenim parametrima dobijena očekivana statistički značajna razlika između ispitivanih grupa.

Učestalost ispitanika po polu, nije se statistički značajno razlikovala između ispitanika na PD sa biokompatibilnim i biokompatibilnijim rastvorima i ispitanika u kontrolnoj grupi. U sve tri grupe više su bili zastupljeni oboleli muškog pola.

Međutim, između ispitanika u posmatranim grupama uočena je statistički značajna razlika u osnovnoj bolesti. U grupi ispitanika na PD sa biokompatibilnim rastvorima najviše bolesnika imalo je GMN *chr* (47,6%). Kod ispitanika na PD sa biokompatibilnijim rastvorima 47,6% ispitanika imalo je nefroangiosklerozu, a 38,1% dijabetesnu nefropatiju. U kontrolnoj grupi bilo je najviše ispitanika (42,9%) sa nefroangiosklerozom. Ta razlika se može objasniti činjenicom da su bolesnici u kontrolnoj grupi, kao i oni na PD sa biokompatibilnijim rastvorima, statistički značajno bili stariji. Naime, poznato je da je kod mlađih osoba najčešći uzrok otkazivanja rada bubrega GMN *chr*, dok su u starijoj populaciji bolesnika najčešći uzroci: hipertenzija, renovaskularne bolesti i tip II šećerne bolesti²⁴. Ova činjenica može biti doprinoseći faktor u zaključivanju zbog čega nije dobijena očekivana statistički značajna razlika u pogledu ispitivanih pojedinih parametara ubrzane ateroskleroze i promena na srcu između ispitivanih grupa vezano za biokompatibilnost rastvora za PD (za nefroangiosklerozu i dijabetesnu nefropatiju dokazan je ubrzan proces ateroskleroze i KV bolesti).

Rezidualna bubrežna funkcija (RBF) u prvim godinama lečenja PD predstavlja značajan dodatni faktor u ostvarivanju adekvatnosti PD, sa doprinosom 20–50%. Pri tome, treba istaći činjenicu da je doprinos RBF u kontroli uremije i volumnog statusa organizma značajno veći u odnosu na udeo peritoneumskih klirensa u ostvarivanju adekvatne doze dijalize, što se vidi i kroz preživljavanje bolesnika na KAPD. Naime, bolesnici sa renalnim doprinosom u ostvarenju ukupnih ciljnih klirensa imaju bolje preživljavanje u odnosu na bolesnike koji su ciljne klirensa ostvarili isključivo preko peritoneumske membrane²⁵. Svi naši bolesnici na PD imali su očuvanu rezidualnu dnevnu diurezu koja se statistički nije razlikovala poređenjem između podgrupa sa različitim rastvorima za dijalizu (prosečna vrednost dnevne diureze u podgrupi na biokompatibilnim rastvorima iznosila je 0,64±0,72 l, dok kod bolesnika na biokompatibilnijim rastvorima iznosila je 0,65±0,59 l).

Očekivano, nađena je statistički značajna razlika u pogledu dnevne diureze i RBF (procenjivane preko JGF i serumskog nivoa cistatina C) između obe podgrupe ispitanika i kontrolne grupe, dok su između dve podgrupe ispitanika sa različitim rastvorima za PD navedeni parametri pokazivali približno iste vrednosti.

Glavni uzrok morbiditeta i letaliteta bolesnika na dijalizi je brza progresija ateroskleroze¹¹. Kod bolesnika na KAPD sa aterosklerotskim vaskularnim bolestima ukupna godišnja stopa smrtnosti iznosi 21%, a smrtnost od KV bolesti 14%^{26–30}. U našoj studiji, kod svih ispitanika na PD (sa biokompatibilnim i biokompatibilnijim rastvorima), kao i u kontrolnoj grupi, dobijene su veće vrednosti debljine IMK (mm) u odnosu na normalu i nisu se statistički značajno razlikovale između posmatrane navedene tri grupe ispitanika. Ni

stepen suženja karotida (%), kao ni prisustvo kalcifikovanih ateromatoznih plakova (%) nije se statistički značajno razlikovao između ispitanika na dijalizi sa biokompatibilnim i biokompatibilnijim rastvorima i kontrolne grupe ispitanika. Analizom dobijenih vrednosti zapažamo veliki varijabilitet u vrednostima ovih parametara unutar sve tri posmatrane grupe, sa trendom najvećih vrednosti tih parametara kod ispitanika sa HBI III-IV stadijuma. S obzirom da je kontrolna grupa bolesnika bila približno iste starosti kao i grupa bolesnika na PD sa biokompatibilnijim rastvorima, može se pretpostaviti da navedeni parametri procesa ateroskleroze u velikoj meri zavise od starosti bolesnika, a da biokompatibilnost rastvora za PD može pozitivno uticati na usporavanje tog procesa, tj. biokompatibilni rastvori za PD ga ubrzavaju.

Prema brojnim radovima, hipertrofija LK zastupljena je kod 75–95% bolesnika na hroničnoj PD^{4, 6, 31}. Hipertrofija LK je faktor rizika za IBS i prediktor smanjenja EF u opštoj populaciji, kao i ukupnog i KV mortaliteta bolesnika na PD^{6, 7, 32}. Mada je u našoj studiji zabeležena hipertrofija LK u najvećem procentu upravo u grupi ispitanika na PD sa biokompatibilnijim rastvorima, nije uočena statistički značajna razlika poređenjem zastupljenosti ovog parametara između sve tri grupe bolesnika. Ista situacija zabeležena je i prilikom analiziranja prisustva kalcifikacija srčanih zalistaka između ispitivanih grupa. Međutim, uočena je statistički značajna razlika u vrednostima EF između sve tri posmatrane grupe ispitanika. Najniže vrednosti ovog parametra imali su ispitanici na dijalizi sa biokompatibilnijim rastvorima (53,43±7,47%), a najviše ispitanici na dijalizi sa biokompatibilnim rastvorima (62,05±5,65%). Ovi paradokсни rezultati najverovatnije su posledica činjenice da su u našoj studiji najstariji bolesnici bili na biokompatibilnijim rastvorima za PD, te je zbog toga kod njih očekivano slabija funkcija LK, tj. biokompatibilnost rastvora za PD nije mogla u dovoljnoj meri da utiče pozitivno na ovaj parametar i da zamara fiziološki proces starenja.

Na osnovu rezultata regresionih analiza kojima je utvrđivano koji faktor više utiče na ispoljavanje ubrzanog procesa ateroskleroze i povećanog KV morbiditeta, uočava se da dužina dijaliznog staža i biokompatibilnost rastvora za PD nemaju značajnog uticaja, za razliku od starosti bolesnika. Validnost ovakvog zaključka ostavlja neke nedoumice koje se mogu razjasniti činjenicom da su u startu grupe bile statistički značajno različite u pogledu starosti bolesnika. Takođe, stariji ispitanici su dobijali biokompatibilnije rastvore, što smanjuje mogućnost pozitivnog uticaja takve terapije na suzbijanje ateroskleroze. Ovakvi rezultati upućuju na neophodnost primene biokompatibilnijih rastvora kod mlađih bolesnika na PD kako bi se ispoljio njihov maksimalni pozitivan efekat na usporenje procesa ateroskleroze.

Zaključak

Generalno, PD značajno dodatno doprinosi pojavi KV bolesti kod bolesnika sa HBI, naročito preko uticaja na EF srca i perifernu aterosklerozu. Pri tome, starost bolesnika na KAPD bitnije utiče na ispoljavanje ubrzanog procesa ateroskleroze i KV oboljenja, nego vremenska dužina dijaliziranja i biokompatibilnost korišćenih rastvora.

L I T E R A T U R A

- Maksić Đ. History of peritoneal dialysis. In: Maksić Đ, editor. Peritoneal dialysis. 1st ed. Belgrade: Maksić Đ; 2006. p. 23–34. (Serbian)
- Yao Q, Axelsson J, Stenvinkel P, Lindholm B. Chronic systemic inflammation in dialysis patients: an update on causes and consequences. *ASAIO J* 2004; 50(6): lii–lvii.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351(13): 1296–305.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(5 Suppl 3): S112–9.
- National Institute of Health. Renal Data System. USRDS 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2004.
- Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Sea MM, Lui SF, et al. Is a single time point C-reactive protein predictive of outcome in peritoneal dialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(7): 1871–9.
- Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Lui SF, Li PK, et al. Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(8): 2186–94.
- Kim SB, Lee SK, Park JS, Moon DH. Prevalence of coronary artery disease using thallium-201 single photon emission computed tomography among patients newly undergoing chronic peritoneal dialysis and its association with mortality. *Am J Nephrol* 2004; 24(4): 448–52.
- Kim SB, Min WK, Lee SK, Park JS, Hong CD, Yang WS. Persistent elevation of C-reactive protein and ischemic heart disease in patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2): 342–6.
- Bloembergen WE. Cardiac disease in chronic uremia: epidemiology. *Adv Ren Replace Ther* 1997; 4(3): 185–93.
- Oh J, Wunsch R, Turzer M, Babner M, Raggi P, Querfeld U, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002; 106(1): 100–5.
- Buzello M, Törnig J, Faulhaber J, Elmke H, Ritz E, Amann K. The apolipoprotein e knockout mouse: a model documenting accelerated atherogenesis in uremia. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(2): 311–6.
- Bro S, Moeller F, Andersen CB, Olgaard K, Nielsen LB. Increased expression of adhesion molecules in uremic atherosclerosis in apolipoprotein-E-deficient mice. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(6): 1495–503.
- Massy ZA, Ivanovski O, Nguyen-Khoa T, Angulo J, Szumilak D, Mothu N, et al. Uremia accelerates both atherosclerosis and arterial calcification in apolipoprotein E knockout mice. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(1): 109–16.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42(5): 1050–65.
- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(4 Suppl 3): I–IV, S1–91.
- Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, Albright RC, Williams BA, Dvorak DL, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med* 2002; 137(7): 563–70.
- Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dnyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58(1): 353–62.
- Yao Q, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. Traditional and non-traditional risk factors as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease in end-stage renal disease. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38(5): 405–16.
- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 Suppl 1: S77–80.
- Prichard S. Cardiovascular risk in peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol* 2003; (140): 82–90.
- Maksić Đ, Hrvčević R, Kovačević Z. Peritoneal dialysis significance in the treatment of patients with end-stage renal and cardiac insufficiency. In: Maksić Đ, editor. Peritoneal dialysis. 1st ed. Belgrade: Maksić Đ; 2006. p. 663–8. (Serbian)
- Maksić Đ. Present and the future significance of peritoneal dialysis in the treatment of patients with end-stage renal insufficiency. In: Maksić Đ, editor. Peritoneal dialysis. 1st ed. Belgrade: Maksić Đ; 2006. p. 669–82. (Serbian)
- Dimković N. Peritoneal dialysis in the elderly. In: Maksić Đ, editor. Peritoneal dialysis. 1st ed. Belgrade: Maksić Đ; 2006; 633–48. (Serbian)
- Maksić Đ, Hrvčević R. Adequacy of peritoneal dialysis. In: Maksić Đ, editor. Peritoneal dialysis. 1st ed. Belgrade: Maksić Đ; 2006. p. 209–38. (Serbian)
- Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Li PK, Lui SF, et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(1): 159–68.
- Schwarz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(2): 218–23.
- Türmenstajin-Janković B, Dimković N. C-reactive protein as an independent risk factor for carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Med Pregl* 2005; 58(3–4): 127–35. (English, Serbian)
- Damjanović T, Dimković N. Ultrasound determination of carotid artery intima media thickness in patients on dialysis and correlation with risk factors for atherosclerosis. *Srp Arh Celok Lek* 2003; 131(9–10): 382–8. (Serbian)
- Damjanović T, Dimković N. Dialysis as a risk factor for development of atherosclerosis. *Med Pregl* 2003; 56(1–2): 17–21. (Serbian)
- Cocchi R, Degli Esposti E, Fabbri A, Lucatello A, Sturani A, Quarello F, et al. Prevalence of hypertension in patients on peritoneal dialysis: results of an Italian multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(6): 1536–40.
- Dražner MH, Rame JE, Marino EK, Gottdiener JS, Kitzman DW, Gardin JM, et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12): 2207–15.

Rad je primljen 26. XI 2007.



Primena anti CD20 monoklonskog antitela rituksimaba u lečenju nehočkinskih limfoma

Application of monoclonal anti-CD20 antibody rituximab in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma

Biljana Mihaljević, Snežana Janković, Ljubomir Jaković, Maja Peruničić Jovanović, Boško Anđelić, Violeta Milošević, Aleksandra Sretenović, Marjana Virijević, Milan Petrović

Klinički Centar Srbije, Institut za Hematologiju, Beograd

Ključne reči:

limfom, nehođžkinov; antitela, monoklonska; lečenje lekovima; lečenje kombinovanjem lekova; lečenje kombinovanjem antineoplastika, protokoli.

Key words:

lymphoma, non-hodgkin; antibodies, monoclonal; drug therapy; drug therapy, combination; antineoplastic combined chemotherapy protocols.

Uvod

Nehočkinski limfomi (NHL) predstavljaju heterogenu grupu limfoidnih neoplazmi uglavnom porekla od B limfocita (85%). Normalni limfociti, kao nosioci imuniteta, neprekidno primaju signale smrti i preživljavanja, a njihov balans obezbeđuje „limfocitnu homeostazu“ i sprečava autoimunitet. Iz još uvek nedovoljno utvrđenih razloga, nastanak funkcijske disregulacije ovih ćelija vodi ka neoplastičnoj promeni i nekontrolisanom rastu i proliferaciji. Ovi limfomi po učestalosti zauzimaju peto mesto u odnosu na ostale malignitete (iza karcinoma pluća, prostate, dojke i debelog creva), a incidencija im je udvostručena za proteklih dvadesetak godina (19,7%) za razliku od drugih limfoproliferativnih bolesti čija incidencija je gotovo nepromenjena^{1,2}.

Danas prepoznajemo dvadesetak podtipova NHL, shodno *Revised European-American Lymphoma/World Health Organization* (REAL/WHO) klasifikaciji. Radi lakšeg kliničkog razmatranja i planiranja terapije limfomi su svrstani u indolentne, agresivne i veoma agresivne limfome; najčešći je agresivni, tzv. difuzni, B krupnoćelijski limfom (DBKL), a drugi po učestalosti je indolentni, folikularni limfom (FL)³. Smatra se da u sklopu DBKL postoji nekoliko morfoloških i kliničkih entiteta, ali je, za sada, terapijski pristup jedinstven. U većini slučajeva FL ima jedinstven imunofenotip, gde neoplastične B ćelije ispoljavaju *pan*-B-ćelijske markere (CD19, CD20, CD22 i CD 79alfa) i antigene germinalnog centra uključujući i CD10 i Bcl-6. Većina bolesnika sa FL ispoljava i Bcl-2 protein koji je u korelaciji sa translokacijom: t(14;18) (q32;q21) koja je glavno citogenetsko obeležje

FL (kod oko 85% bolesnika) i smatra se značajnim za limfomagenezu⁴.

Odlučujući o tome koji terapijski protokol treba primeniti, rukovodimo se mnogobrojnim parametrima u cilju tzv. individualizacije terapije, ali svakako najveći značaj imaju prognozni indeksi – *International Prognostic Index* (IPI) za agresivne i *Follicular Lymphoma International Prognostic Index* (FLIPI) za FL, na osnovu kojih se bolesnici dele u bolesnike sa niskim, srednjim i visokim rizikom od nastanka progresije bolesti⁵⁻⁸.

Efekti konvencionalne terapije u lečenju folikularnog i difuznog, B krupnoćelijskog limfoma

Pre donošenja odluke o načinu lečenja bolesnika sa NHL, neophodno je: (1) odrediti šta je krajnji cilj lečenja – postizanje visoke stope terapijskog odgovora i što duže vreme do nastanka progresije bolesti (*progression-free survival* – PFS) (kod bolesnika sa FL) ili izlečenje (kod bolesnika sa DBKL); (2) odrediti koje su godine starosti bolesnika kada odlučujemo za agresivniju ili manje agresivnu terapiju (stariji ili mlađi od 60 godina), pogotovo kada znamo da je više od polovine bolesnika sa najčešćim DBKL starije od 60 godina; (3) rukovoditi se prognoznim indeksima poput IPI i FLIPI, ali razmotriti i nepovoljne parametre koji nisu ušli u navedene indekse, kao što je, na primer, voluminozna tumorska masa; (4) uključiti i biološke parametre bolesti poput proliferativnog Ki67 markera; (5) uzeti u obzir kliničke karakteristike bolesti tj. klinički stadijum – *clinical stage* (CS I–IV), infiltraciju kostne srži i/ili infiltraciju periferne krvi,

specifične lokalizacije (centralni nervni sistem – CNS, gastrointestinalni trakt) ili rizik transformacije indolentnog u agresivni limfom, i, (6) naravno, poštovati odluku bolesnika nakon upoznavanja sa mogućim modalitetima lečenja⁸.

Prosek preživljavanja nelečenih bolesnika sa FL, mada indolentnim limfomima, je od 6 do 8 godina⁵. Primena konvencionalnog lečenja za ovu grupu limfoma i dalje je kontroverzna, a terapijski konsenzus nije postignut. Naime, najznačajnije randomizovane studije pokazale su, kod bolesnika sa uznapredovalim stadijumom bolesti, da primena konvencionalne terapije u poređenju sa tzv. *watch and wait* (posmatraj i čekaj) taktikom ne menja ishod bolesti^{9–11}; konvencionalnom terapijom se kod bolesnika sa FL postiže visok stepen terapijskog odgovora tj. kompletnih remisija (*Complete remission* – CR) kod 40–70% bolesnika i one traju prosečno tri godine. Međutim, recidivi se, po pravilu, javljaju i svaki sledeći recidiv je teže lečiti. Najznačajnijim radom danas se smatra 40-godišnje iskustvo stanfordske grupe⁹ koja je pokazala da, bez obzira na to kojim protokolom su oboleli od FL lečeni, od „posmatraj i čekaj“ do primene mono- ili kombinovane hemioterapije, preživljavanje tokom posmatranog perioda nije značajno promenjeno. Dakle, FL su neizlečivi konvencionalnim terapijama. Fludarabin, purinski analog, uveden u terapiju indolentnih limfoma osamedesetih godina, uneo je izvesnu nadu u lečenju FL postizanjem visoke stope CR (70%) uključujući i molekulske remisije¹³, ali, po nekim autorima, postoji veća toksičnost fludarabina u kombinaciji sa endoksanom, u poređenju sa kombinacijom: ciklofosfamid, vinkristin, prednizon (COP) protokolom. Interferon alfa u lečenju FL ispitivan je u mnogobrojnim studijama i kao kombinovana terapija i kao terapija održavanja, ali u većini studija pokazano je da produžava trajanje remisije, ali ne i preživljavanje^{12,13}.

Najčešći od svih limfoma su DBLK i već na prezentaciji kod 75% bolesnika dijagnostikuje se velika tumorska masa (*bulky*) i uznapredovala faza bolesti, tj. CS IIB-IV. Iako su ti limfomi po svojim patohistološkim osobinama agresivni, primenom konvencionalne terapije više od polovine obolelih može biti izlečeno. Međutim, postoje ogromne varijacije u rezultatima II faze pojedinačnih kliničkih studija, a ova raznolikost rezultata može se objasniti neprepoznavanjem heterogenosti DBKL. Iz tog razloga, osamdesetih godina sprovedena je velika četvorokraka randomizovana studija (SWOG/ECOG) koja je poredila protokol koji sadrži ciklofosfamid, doksorubicin, vinkastin i prednizon (CHOP) kao protokol prve, sa protokolima druge i treće generacije: metotreksat, bleomicin, doksorubicin, diklofosfamid, vinkristin, deksametazon (m-BACOD), ciklofosfamid, doksorubicin, etopozid, prednizon, metotreksat (ProMACE), citokabin, bleomicin, vinkristin, metotreksat (CytABoM) ili metotreksat, doksoanbicin, ciklofosfamid, vinkristin, prednizon, bleomicin (MACOP-B)¹⁴. Uočeno je da nema razlike između ove tri generacije citostatskih protokola u pogledu CR (30–40%), perioda bez znakova bolesti (*disease free survival* – DFS) i ukupnog preživljavanja (10-godišnje preživljavanje kod manje od 50% bolesnika), što je odredilo da se CHOP dugo smatra zlatnim standardom u lečenju ove grupe limfoma.

Anti CD20 monoklonsko antitelo (rituksimab) – prva imunoterapija u lečenju nehoćinskih limfoma

Na osnovu svega iznetog, bilo je jasno da je kraj XX veka dočekan sa sledećim saznanjem u pogledu lečenja limfoma: indolentni FL je postojećim hemioterapijama neizlečiv dok je DBKL izlečiv kod oko polovine bolesnika sa CHOP ili njemu sličnim protokolima. Međutim, sa pretpostavljenim DFS od 36%, bilo je jasno da je CHOP daleko od idealne terapije i da je neophodno naći bolje terapijske modalitete. Znajući da je CD20 antigen prisutan na više od 95% ćelija indolentnih i više od 85% ćelija agresivnih limfoma, devedesetih godina je dizajnirano prvo monoklonsko antitelo u lečenju maligniteta uopšte, i to baš u lečenju NHL¹⁵. Ovo anti CD20 monoklonsko antitelo naziva se rituksimab i u narednom poglavlju videćemo da je unelo revolucionaran preokret u lečenju limfoma^{16–18}.

Antigen CD20 je transmembranski protein prisutan na normalnim pre-B i zrelim B limfocitima, a odsutan na plazmocitima, ranim B limfocitnim prekursorima, T limfocitima, mijelopoeznim ćelijama i svim nehematopoeznim tkivima i organima. Antigen CD20 zadržava ekspresiju na limfomskim ćelijama pri transformaciji u agresivnije oblike limfoma. Ovaj antigen odlikuje se specifičnim karakteristikama, pogodnim za efikasno vezivanje monoklonskog antitela: (1) antigen CD20 nije ispoljen na nehematopoeznim ćelijama, što skoro eliminiše toksičnost takvog leka na svim nehematopoeznim tkivima i organima; (2) odsustvo antigena CD20 na mijelopoeznim ćelijama eliminiše direktnu mijelotoksičnost takvog leka; (3) antigena CD20 nema na T limfocitima, pa njegova primena ne utiče na T ćelijski imunitet bolesnika; (4) odsustvo antigena CD20 na ranim B limfocitnim prekursorima obezbeđuje, nakon primene anti CD20 antitela, brzu obnovu B limfocita, kraću od šest meseci; (5) primena anti CD20 antitela ne utiče negativno ni na produkciju antitela, jer se antigen CD20 ne nalazi na plazmocitima; (6) gustina antigena CD20 na normalnim B limfocitima manja je nego na većini limfomskih ćelija¹⁹.

Rituksimab je monoklonsko himeričko anti CD20 antitelo sastavljeno od mišijeg varijabilnog i humanog konstantnog regiona. Specifično se vezuje za CD20 antigen na membrani limfomskih ćelija i aktivira dva značajna imunološka mehanizma obolelih od limfoma: komplementom izazvanu citotoksičnost i antitelima posredovanu citotoksičnost. Pored toga, rituksimab smanjuje ekspresiju antiapoptoznog Bcl-2 proteina čime pospešuje apoptozu limfomskih ćelija i povećava osetljivost limfomskih ćelija na značajne citostatike u lečenju limfoma (adruablastin, ciklofosfamid, fludarabin) i glikokortikoide (deksametazon)²⁰.

Klinička ispitivanja sa rituksimabom najpre su započeta kod najnepovoljnije grupe – relapsirajućih ili refraktarnih indolentnih limfoma. Monoterapija rituksimabom u relapsirajućim ili refraktornim FL utvrdila je ukupan terapijski odgovor kod 50% bolesnika sa srednjim trajanjem terapijskog odgovora od oko godinu dana. Ovaj uspeh kod prethodno lečenih bolesnika podstakao je dalja ispitivanja i kod novodijagnostikovanih bolesnika sa indolentnim limfomom i pokazano je da je terapijski odgovor signifikantno veći (67% vs 46%,

$p = 0,0097$) nego kod prethodno lečenih bolesnika²¹. Visoka stopa odgovora, čak i kod bolesnika sa nekoliko relapsa dovela je do ideje da se rituksimab kombinuje sa hemioterapijom, a racionalna osnova imunohemioterapije ogleda se u sledećim činjenicama: rituksimab pokazuje tzv. *single-agent* efikasnost; ne postoje mehanizmi unakrsne rezistencije sa citostaticima; postoji u *in vitro* uslovima dokazana sinergistička akcija rituksimaba sa citostaticima (adriablastin, ciklofosfamid), kao i sa koritkosteroidima (deksometazon), a u kombinaciji sa fludarbinom inhibiše inhibitorne proteine komplekta (CD55 i CD59); rituksimab pospešuje osetljivost na hemioterapiju²².

Iako neželjni efekti rituksimaba još uvek nisu u potpunosti objašnjeni, najčešće se dovode u vezu sa brзом deplecijom B limfocita i njihovom lizom u retikuloendotelnom sistemu pluća, jetre i slezine. Neželjena dejstva uglavnom se dešavaju tokom prve infuzije, a kasnije smanjivanje neželjenih dejstava dovodi se u vezu sa eliminacijom većine cirkulišućih B limfocita, s obzirom na zasićenje antigenih mesta tokom prve infuzije²³. Deplecija i zdravih, „normalnih“ B limfocita održava se u proseku i do šest meseci po završenoj terapiji, a oporavak je spor. Međutim, zabeležene su samo minimalne promene u nivou serumskih imunoglobulina (Ig) i nisu zabeležene učestalije ili izraženije infekcije (rituksimab se ne vezuje za matične ćelije, niti za plazmocite). Ukoliko se desi trombocitopenija, objašnjenje je sledeće: trombociti ne ispoljavaju CD20 Ag i ne reaguju sa rituksimabom, ali njihovi Fc-R mogu da vežu imune komplekse što dalje dovodi do aktivacije trombocita i možda njihovog odstranjenja, tzv. *inocent bystander* efekta; ova pojava može biti uzrok prolaznoj trombocitopeniji tokom prve infuzije kada postoji veći broj cirkulišućih B limfocita u perifernoj krvi²³. Inače, s obzirom da rituksimab ne šteti rezerve kostne srži, moguće ga je koristiti kod bolesnika koji su u mijelosupresiji od prethodne terapije.

Imunohemioterapija folikularnih limfoma

Najpre ćemo prikazati rezultate prve, 9-godišnje studije primene kombinovanog lečenja rituksimab + CHOP protokol (R-CHOP) za indolentne limfome²⁴. Protokol R-CHOP u obe podgrupe bolesnika, i kod novodijagnostikovanih ($n = 30$) i kod prethodno lečenih ($n = 8$), dao je 100% ukupan terapijski odgovor sa 58% dugotrajnih CR; u 9-godišnjem periodu praćenja, srednje PFS bilo je 82,3 meseca, a kod polovine bolesnika postignuta remisija bolesti i dalje se održavala bez prekida. Ova studija je pokazala da je imunohemioterapija sigurna za primenu bez dodatnih toksičnosti, ali je zaključeno da potvrda dobijenih rezultata mora biti obavljena kroz randomizovane studije.

Hiddemann i sar.²⁵, kao predstavnici nemačke kooperativne grupe za indolentne limfome (*German Lymphoma Study Group* – GLSG), prikazali su rezultate randomizovane studije kod 428 novodijagnostikovanih bolesnika, poredeći CHOP ($n = 205$) kao prvu terapijsku liniju, sa R-CHOP protokolom ($n = 223$). Radilo se o bolesnicima sa uznapredovalim FL (CS III-IV), a primenjivano je 6–8 ciklusa. U pogledu ukupnog terapijskog odgovora, R-CHOP je pokazao statisti-

čki značajnu prednost (96% vs 90%; $p = 0,011$), a nije uočena statistički značajna razlika u pogledu postignutih CR; postojala je statistički značajna razlika u pogledu PFS ($p < 0,0007$) koji se još nije desio za bolesnike lečene R-CHOP protokolom, dok je za one lečene samo CHOP terapijom iznosio 2,6 godina. Ta ista grupa pokazala je prednost imunohemioterapije i kod bolesnika sa relapsom/refraktornim indolentnim limfomom, koji su bili određeni da primaju samo fludarabin, ciklofosfamid i mitoksantron (FCM), kao i FCM u kombinaciji sa četiri ciklusa rituksimaba; kod bolesnika uvedenih u parcijalnu ili kompletnu remisiju nastavljena je terapija održavanja rituksimabom. U relapsu indolentnog limfoma postignut je značajno bolji terapijski odgovor u grupi rituksimab + FCM (R-FCM) u odnosu na sam FCM (ukupni odgovor 92% vs 75% i CR 40% vs 21%). Ova razlika je još uočljivija kod hemiozistentnih indolentnih limfoma: ukupan terapijski odgovor bio je 86% u R-FCM grupi, a samo 22% kod lečenih FCM-om.

Herold i sar.²⁶, predstavnici istočnonemačke kooperativne grupe za indolentne limfome, prikazali su rezultate randomizovane studije kod 201 novodijagnostikovanih bolesnika sa FL u CS I–II i uznapredovalom fazom bolesti, gde su upoređivani protokol koji sadrži mitoksantron, hlórambucil i prednizon sa R-MCP protokolom. Bolesnici su primali po osam ciklusa navedenih terapija. I u pogledu ukupnog terapijskog odgovora i u pogledu postignutih CR, postoji statistički značajna prednost za bolesnike koji su lečeni R-MCP terapijom (92% vs 75%; 49% vs 25%; $p < 0,0001$). Period do progresije, relapsa, smrti iz bilo kog razloga (*event-free survival* – EFS) bio je u dvogodišnjem periodu statistički značajno duži kod bolesnika lečenih R-MCP terapijom (83% vs 43%; $p < 0,0001$).

Marcus i sar.²⁷ u okviru *British National Lymphoma Investigation* (BNLI) grupe u kojoj je učestvovalo 47 centara iz 11 zemalja, prikazuju najnovije rezultate randomizacije protokola koji sadrži ciklofosfamid, vinkristin i prednizon (CVP) i protokola koji sadrži rituksimab, ciklofosfamid, vinkristin i prednizon (R-CVP) kod 321 bolesnika sa novodijagnostikovanim FL u uznapredovaloj fazi bolesti, gde je oko 50% bolesnika imalo visok FLIPI. Bolesnici su primali po osam ciklusa navedenih terapija. Ukupan terapijski odgovor i procenat CR bio je značajno statistički veći kod bolesnika lečenih R-CVP protokolom (81% vs 57%; 41% vs 10%; $p < 0,0001$). Srednje vreme za EFS bilo je visoko statistički značajno duže za bolesnike lečene R-CVP terapijom (32 vs 15 meseci). Smrtnost zbog limfoma bila je 5,6% za bolesnike lečene R-CVP i 9,4% za one koji su lečeni samo CVP protokolom. Srednje vreme za uvođenje nove antilimfomske terapije još nije bilo postignuto za bolesnike koji su primali R-CVP, a za bolesnike lečene CVP-om iznosilo je 12 meseci. Zaključak je bio da R-CVP pokazuje statistički visoku značajnost vezano za PFS i efikasnost terapije u odnosu na primenu samo hemioterapije.

I švajcarska kooperativna grupa za lečenje karcinoma (SAKK) potvrđuje značaj terapije održavanja za indolentne limfome, a nakon indukcije monoterapijom rituksimabom. Kod bolesnika koji su primali terapiju održavanja, EFS bio je značajno duži (23 vs 12 meseci $p = 0,024$), a razlika je bila

još značajnija kod novodijagnostikovanih bolesnika (36 vs 19 meseci, $p = 0,009$)²⁸.

Imunohemioterapija difuznih, B krupnoćelijskih limfoma

Rituksimab je kombinovan sa CHOP protokolom u pokušaju poboljšanja terapijskih rezultata²⁹. *Group d'Etude des Lymphomas de l'Adulte* (GELA) randomizovala je 399 *de novo* bolesnika starosti od 60 do 80 godina, koji su primali ili osam ciklusa CHOP svake tri nedelje, ili osam ciklusa R-CHOP, gde je rituksimab primenjivan prvog dana ciklusa, u standardnoj dozi od 375 mg/m²³⁰. Stopa CR bila je 76% vs 63% ($p = 0,005$), a dvogodišnje preživljavanje 70% i 57% (relativni rizik R-CHOP vs CHOP: 0,64, $p = 0,007$) u prilog R-CHOP kombinacije. Incidencija ozbiljnih neželjenih dejstava bila je slična za obe vrste lečenja. Kod bolesnika sa niskim IPI rizikom (nijedan ili jedan nepovoljan činilac), jednogodišnji EFS je bio 81% i 57% za R-CHOP vs CHOP ($p < 0,001$). Kod bolesnika sa visokim IPI (dva ili tri nepovoljna činila), jednogodišnji EFS bio je 61% i 47% za R-CHOP i CHOP terapije ($p = 0,01$). Ovi rezultati sugerišu da dodavanje rituksimaba standardnoj CHOP terapiji dovodi do signifikantnog produženja EFS kao i ukupnog preživljavanja kod starijih bolesnika, i sa niskim i sa visokim rizikom od nastanka progresije bolesti, a ne i sa povećanjem toksičnosti.

U američkoj studiji vršeno je slično randomizovano ispitivanje na starijim bolesnicima koji su inicijalno primali CHOP ili CHOP sa rituksimabom³¹. Po postizanju terapijskog odgovora, bolesnici su randomizovani na one koji su nastavljali terapiju održavanja (četiri doze, u 56 meseci u trajanju od dve godine) i one koji su samo praćeni. Preliminarni rezultati pokazuju da je PFS duži kod bolesnika koji su primali imunohemioterapiju ($p = 0,059$); međutim, rezultati u pogledu ukupnog preživljavanja nisu bili ubedljivi. Jedan od razloga zbog kojih se ova studija razlikuje od GELA studije u pogledu preživljavanja može biti u tome što je 40% bolesnika na CHOP indukcijskoj terapiji, kasnije dobijalo rituksimab kao terapiju održavanja. I dok terapija održavanja rituksimabom pokazuje povoljan efekat za većinu bolesnika, deo analiza ukazuje da ne postoji veća efikasnost ovakve terapije kod bolesnika koji su inicijalno lečeni R-CHOP protokolom³². Zato, smatra se da je rezultate preživljavanja teško tumačiti u svetlosti interakcije indukcijske i terapije održavanja.

U sklopu MinT studije (*MabThera International Trial*) pokazan je efekat imunohemioterapije i kod mlađe populacije, tj. kod mlađih od 60 godina sa *de novo* DBKL³³. Bolesnici su randomizovani na one koji su dobijali CHOP ili njemu slične protokole i one kojima je uz postojeću terapiju dodavan rituksimab, na isti način kao i u GELA studiji. Preliminarni izveštaj prikazao je rezultate kod 326 bolesnika od kojih je polovina inicijalno imala veliku tumorsku masu. Bolesnici koji su dobijali rituksimab imali su značajno duže dvogodišnje vreme do terapijskog neuspeha 81% vs 58%. I dvogodišnje preživljavanje je bilo signifikantno duže kod bolesnika lečenih imunohemioterapijom (95% vs 85% $p = 0,0026$). Ovo je prva randomizovana studija koja podržava primenu rituksimaba kod mlađih bolesnika, ali to se uglavnom odnosilo na one koji su imali visok IPI. U studiji Srpske limfomske grupe, uporedna analiza hemioterapije u odnosu na imunohemioterapiju kod bolesnika sa DBKL ukazala je na statistički značajno uspešniji terapijski odgovor kao i ukupno preživljavanje kod bolesnika lečenih kombinacijom rituksimab i CHOP i njemu sličnim protokolima^{34,35}.

Zaključak

Nehoćinski limfomi danas predstavljaju kamen temeljac savremenoj onkohematologiji, s obzirom na mogućnost visokog procenta njihovog izlečenja. Najčešća podgrupa limfoma su DBKL koji su kod oko 30% bolesnika izlečivi primenom konvencionalne terapije, dok su FL neizlečivi ukoliko se leče samo konvencionalnom terapijom. Istina je da se kod bolesnika sa FL terapijski odgovor postiže brzo, ali recidivi se gotovo po pravilu dešavaju i bolesnike je u svakom sledećem recidivu sve teže lečiti. Sredinom devedestih godina napravljeno je prvo monoklonsko antitelo u lečenju malignih bolesti, i to najpre za recidive ili refraktarne FL. Ovo anti CD20 monoklonsko antitelo, rituksimab, predstavlja krucijalan napredak u lečenju limfoma, jer je primenom kombinovane imunohemioterapije izlečenje DBKL poraslo na oko 60%, a poslednje studije ukazuju na mogućnost dugotrajnih remisija i PFS za FL, što može biti ekvivalent izlečenju i ove podgrupe limfoma. U toku su brojne studije kojima se vrše uporedne analize za primenu rituksimaba i kod drugih podtipova limfoma kao što je limfom marginalne zone, *mantle* ćelijski limfom, Hoćkinova bolest, a uvode se indikacije i za pojedine sistemske bolesti vezivnog tkiva, kao što je reumatoidni artritis.

L I T E R A T U R A

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
2. Mihaljević B. New trends in non-Hodgkin's lymphoma diagnostics. In: Milenković P, editor. New trends in Hematology. Belgrade: Udruženje hematologa Jugoslavije; 2002. p. 287–99. (Serbian)
3. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997; 89(11): 3909–18.
4. Ott G, Katzenberger T, Lohr A, Kindelberger S, Rüdiger T, Wilhelm M, et al. Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood* 2002; 99(10): 3806–12.
5. Solal-Célgny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104(5): 1258–65.
6. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 987–94.
7. Mihaljević B, Nedeljkov-Jančić R, Čemeriković-Martinić V, Babić D, Čolović M. Ki-67 proliferative marker in lymph node aspirates

- of patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol* 2006; 23(1): 83–89.
8. *Radujković M, Ristić S, Čolović M, Mihaljević B, Čemerikić-Martinović V.* Predictive value of prognostic indices in patients with follicular lymphomas. *Med Oncol* 2006; 23(4): 533–42.
 9. *Horning SJ.* Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 1993; 20(5 Suppl 5): 75–88.
 10. *Ardesbna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA,* et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9383): 516–22.
 11. *Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G, Barcos M, Bloomfield CD, Nissen NI,* et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2003; 21(1): 5–15.
 12. *Hagenbeek A, Eghbalil H, Mondjardini S.* Fludarabine compared with CVP chemotherapy in newly diagnosed patients with Strages III and IV low grade malignant non-Hodgkin's lymphoma. Final analysis of a prospective randomized Phase III intergroup study in 381 patients. *Blood*, 2001; 98: 3501. (abstract)
 13. *Fisher RI, Dana BW, LeBlanc M, Kjeldsberg C, Forman JD, Unger JM,* et al. Interferon alpha consolidation after intensive chemotherapy does not prolong the progression-free survival of patients with low-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of the Southwest Oncology Group randomized phase III study 8809. *J Clin Oncol* 2000; 18(10): 2010–6.
 14. *Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM,* et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328(14): 1002–6.
 15. *Maloney DG.* Mechanism of action of rituximab. *Anticancer Drugs* 2001; 12 Suppl 2: S1–4.
 16. *Bosković D, Mihaljević B, Elezović I.* Rituximab combined with chemotherapy in indolent and aggressive NHL. *The Hematology Journal* 2002; 3: 352. (abstract)
 17. *Janković S, Mihaljević B, Jančić-Nedeljković R, Milivojević G, Vujičić V, Čemerikić V.* Immunotherapy for primary CNS lymphoma. *The Hematology Journal* 2003; 4(2): 106. (abstract)
 18. *Mihaljević B, Jančić-Nedeljković R, Milivojević G, Janković S, Bila J, Čemerikić V,* et al. Rituximab plus CHOP/CHOP like regimens in the treatment of newly diagnosed aggressive Non-Hodgkin lymphoma – a single center experience. *The Hematology Journal* 2003; 4(2): 294. (abstract)
 19. *Solal-Céligny P.* Rituximab as first-line monotherapy in low-grade follicular lymphoma with a low tumor burden. *Anticancer Drugs* 2001; 12 Suppl 2: S11–4.
 20. *Grillo-López AJ.* Rituximab (Rituxan/MabThera): the first decade (1993–2003). *Expert Rev Anticancer Ther* 2003; 3(6): 767–79.
 21. *Manches O, Lati G, Chaperot L, Gressin R, Molens JP, Jacob MC,* et al. In vitro mechanisms of action of rituximab on primary non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2003; 101(3): 949–54.
 22. *Smith MR.* Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene* 2003; 22(47): 7359–68.
 23. *Di Gaetano N, Xiao Y, Erba E, Bassan R, Rambaldi A, Golay J,* et al. Synergism between fludarabine and rituximab revealed in a follicular lymphoma cell line resistant to the cytotoxic activity of either drug alone. *Br J Haematol* 2001; 114(4): 800–9.
 24. *Czuczman MS, Weaver R, Alkuszewny B, Berflein J, Grillo-López AJ.* Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol* 2004; 22(23): 4711–6.
 25. *Hiddemann W, Dreyling MH, Forstpointner R.* Combined immunochemotherapy (R-CHOP) significantly improves time to treatment failure in first line therapy of follicular lymphoma—results of prospective randomized trial of the GLSG. *Blood* 2003; 23: 102–4. (abstract)
 26. *Herold M, Dölken G, Fiedler F, Franke A, Freund M, Helbig W,* et al. Randomized phase III study for the treatment of advanced indolent non-Hodgkin's lymphomas (NHL) and mantle cell lymphoma: chemotherapy versus chemotherapy plus rituximab. *Ann Hematol* 2003; 82(2): 77–9.
 27. *Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J,* et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105(4): 1417–23.
 28. *Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U,* et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004; 103(12): 4416–23.
 29. *Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Ma D,* et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 1998; 92(6): 1927–32.
 30. *Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Céligny P, Bouabdallah R, Fermé C,* et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23(18): 4117–26.
 31. *Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R,* et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346(4): 235–42.
 32. *Haberman TM, Weller EA, Morrison VA.* Phase III trial of rituximab-CHOP vs CHOP with a second randomization to maintenance rituximab or observation in patients 60 years of age and older with diffuse large B cell lymphoma. *Blood* 2003; 102: 6a. (abstract)
 33. *Pfreundschuh MG, Trumper L, Ma D.* Randomized intergroup trial of first line treatment for patients <60 years with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma with a CHOP-like regimen with or without the anti-CD20 antibody rituximab - early stopping after the first interim analysis. *Proc ASCO*; 2004: 556a. (abstract)
 34. *Mihaljević B, Sretenović S, Janković S, Anđelić B, Jaković B, Milčić B,* et al. Long term results of CHOP-CHOPlike chemotherapy ± rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Leukemia and Lymphoma, East and West Together. Leukemia Research, Clinical and Laboratory Studies* 2007; 31 (Supp 2): PO59.
 35. *Mihaljević B, Anđelić B, Jaković Lj, Janković S, Sretenović A, Bila J,* et al. The influence of international prognostic score and bulky disease in patients with primary mediastinal B sclerosing lymphoma treated with immunochemotherapy. *Leukemia and Lymphoma, East and West Together. Leukemia Research, Clinical and Laboratory Studies* 2007; 31 (Supp 2): PO60.

Rad je primljen 1. VIII 2007.



ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

ВОЈНОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЈА

Црнотравска 17, 11040 Београд, Србија

Тел/факс: +381 11 2669689

vmaini1@eunet.yu

vmaini2@eunet.yu

ПОЗИВ НА ПРЕТПЛАТУ ЗА 2008. ГОДИНУ

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

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

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

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



Hiperbarična medicina – mogućnosti i dileme

Hyperbaric medicine – dilemmas regarding its possibilities

Milorad Rabrenović*, Radimir Matunović†, Violeta Rabrenović‡, Uroš Zoranović§

Vojnomedicinska Akademija, *Centar za hitnu pomoć, †Klinika za kardiologiju, ‡Klinika za nefrologiju, §Klinika za vaskularnu hirurgiju, Beograd

Ključne reči:
hiperbarična oksigenacija; lečenje inhalacijom
kiseonika; ishemija; hronična bolest

Key words:
hyperbaric oxygenation; oxygen inhalation therapy;
ischemia; chronic disease

Uvod

Hiperbarična oksigenacija danas je prihvaćena kao mogućnost lečenja mnogih hirurških i internističkih oboljenja, a kod nekih se smatra i metodom izbora. Do takvog statusa hiperbarična oksigenoterapija (HBOT) došla je posle višegodišnje borbe i suprotstavljanja stavova u medicinskim krugovima¹. Od trenutka kada se pojavila, hiperbarična medicina je prošla od faze oduševljenog prihvatanja, kroz stagnaciju i odbijanje, sve do prihvatanja, uz njene pozitivne i negativne karakteristike. Još 1887. godine Arntzenius je rekao: „Poverenje koje tretman zaslužuje može biti izgubljeno ukoliko se realna vrednost tretmana preneglašava“.

Upotreba hiperbarične oksigenacije

Po definiciji hiperbarična medicina je korišćenje 100% kiseonika u terapijske svrhe pod pritiskom većim od jedne atmosfere u specijalnim hiperbaričnim komorama. Upotreba kiseonika pod pritiskom nekada je bila zastupljena samo u bolestima ronjenja (dekompresijskim bolestima), ali vremenom spektar indikacija postao je širi.

Od davnina se zna da je za zarastanje rana neophodan odgovarajući nivo kiseonika. Poznato je da se određene bakterije mogu uništiti HBOT, što se pokazalo posebno uspešnim u lečenju osteomijelitisa i gasne gangrene. Takođe, pozitivan efekat dokazan je i u slučajevima trovanja gasovima, pogotovo ugljen monoksidom, kao i u trovanjima toksinima insekata. U novije vreme, sve češće se koriste metode HBOT u lečenju migrene, sportskih povreda mekotkivnih struktura, pa čak i sindroma hroničnog zamora. Ima puno zagovornika lečenja mnogih sistemskih bolesti, kao i lokalnih oboljenja primenom HBOT, ali i protivnika. Racionalnim pristupom moguće je odrediti prave vrednosti ovakve metode lečenja²⁻⁴.

Danas se smatra da je u nekoliko stotina kliničkih entiteta moguća upotreba hiperbarične oksigenacije, bilo kao

primarne ili dopunske terapije. Za to postoje fiziološka opravdanja. Udisanjem atmosferskog vazduha pri normalnom pritisku zasićenost hemoglobina kiseonikom iznosi 97%. U 100 ml krvi ima 19,5% (v/v) kiseonika hemijski vezanog i 0,32% (v/v) rastvorenog. Ukoliko se udiše kiseonik pod hiperbaričnim uslovima do 3 atmosfere, rastvoreni kiseonik u plazmi raste do 6% (v/v), dok hemoglobin vezuje do 20,1% (v/v) kiseonika hemijskim putem⁵. Imajući u vidu da se ishemija kao patomorfološki supstrat mnogih oboljenja definiše kao nedostatak kiseonika u određenim tkivima i organima, moguće je da kiseonik pod povišenim pritiskom nadoknadi postojeći nedostatak. Poznato je da je disfunkcija mitohondrijskog aparata na ćelijskom nivou odgovorna za destrukciju ćelija, pri čemu se oslobađaju medijatori zapaljenja, ali i slobodni kiseonikovi radikali koji pokreću niz citotoksičnih mehanizama. Između ostalog, oni deluju i na ubrzanje procesa apoptoze (programirane smrti ćelije), što se opisuje u pojedinim ishemijskim oboljenjima. Uticaj na patofiziološke procese nije dovoljno ispitan, ali se zna da se fiziološke promene pri delovanju hiperbarične oksigenacije, između ostalog, ogledaju u supresiji alfa-toksina kod gasne gangrene, promenama u aktivnostima prirodnih ćelija ubica, smanjenoj adheziji leukocita, vazokonstrikciji u normalnim krvnim sudovima, stimulaciji produkcije fibroblasta i stvaranju kolagena, promenama u aktivnosti osteoklasta i slično^{6,7}. Poznato je, takođe, da se primenom hiperbarične oksigenacije modelišu imunosupresivne osobine smanjenjem interleukina 1 i prostaglandina⁸. U hiperbaričnim uslovima kiseonik se 20 puta više rastvara u krvi i telesnim tečnostima^{9,10}.

Iz svega toga proizilazi da su mogućnosti primene HBOT veoma velike, daleko veće nego što je to prisutno u dosadašnjoj kliničkoj praksi. Kiseonik pod pritiskom uspešno se primenjuje kod insuficijencije disanja kod plućnih i kardijalnih bolesnika. Takođe, kod bolesnika sa ishemijom perifernih tkiva postoje značajni rezultati pri primeni HBOT, ali je ona i dalje selektivna. Postavlja se pitanje zašto je to

tako i ima li opravdanja za postojeće nepoverenje u domet hiperbarične medicine. U našem radu pokušali smo da ispitamo postojeće dileme u odnosu na mogućnosti primene hiperbarične medicine u kliničkoj praksi. Osnovno pitanje na koje smo želeli da nađemo odgovor bilo je gde je mesto hiperbarične medicine u savremenoj medicinskoj praksi i koje su njene granice u primeni.

Istorijat hiperbarične medicine

Za početak savremene hiperbarične medicine uzima se 1937. godina, kada su Benke i Shaw počeli da koriste hiperbaričnu komoru za tretiranje dekompresijske bolesti.

Od 1955. godine hiperbarična oksigenacija počela je da se koristi i za druge bolesti pored dekompresijske. Te godine Churchill i Davidson počeli su da koriste oksigenu terapiju za lečenje rana koje su nastale kod bolesnika obolelih od karcinoma, a bili su lečeni radioterapijom¹¹. Boerema u Holandiji 1956. godine izveo je prvu operaciju na srcu u hiperbaričnoj komori¹². U Evropi se upotrebljava hiperbarični kiseonik u kliničkoj medicini poslednjih 30 godina. Godine 1973. pominje se da je hiperbarična oksigenacija primenjena u ranoj fazi smanjuje smrtnost kod infarkta miokarda¹³. Tokom nekoliko godina, hiperbarična oksigenacija posebno se pokazala efikasnom protiv anaerobnih infekcija i to kod gasne gangrene³. Veliki uspeh postignut je i u lečenju trovanja ugljen monoksidom⁴. Hiperbarična oksigenoterapija nalazi sve širu primenu u lečenju bolesnika sa reumatološkim oboljenjima, pogotovo sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva¹⁴.

Dostignuća hiperbarične medicine i nedoumice

I pored svega gore navedenog, prihvatanje hiperbarične oksigenoterapije nije išlo tako glatko i ona u medicinskim krugovima dobija naziv Pepeljuga moderne medicine. Tome je doprinela što se u medicinskim školama hiperbarična medicina pominje samo informativno i uvek u sklopu podvodne ili vazduhoplovne medicine. Drugi razlog je taj što je princip lečenja samo naizgled jednostavan i on se sastoji od izlaganja bolesnika povišenom atmosferskom pritisku u posebnim hiperbaričnim komorama uz udisanje 100% kiseonika. Za sprovođenje ovog tretmana potrebna je navedena specijalizovana oprema koja zahteva određenu dodatnu aparaturu, ali i specijalizovano osoblje i način održavanja. Sa druge strane, kiseonik je kao lek jeftin i lako dostupan, pa nijedna farmaceutska kompanija nije našla interes da finansijski podrži hiperbaričnu medicinu. Početkom 1970. godine, dr George Hart, kao predsedavajući komiteta formiranog od strane Socijalne bezbednosne agencije SAD, imao je zadatak da doneše stručnu odluku koji bolesnici imaju pravo na plaćeno lečenje hiperbaričnom oksigenacijom. Istovremeno, dobio je naredbu od svojih pretpostavljenih da šlog ne bude na toj listi bolesti, bez obzira na uspeh terapije, jer zahteva velike troškove, što dodatno opterećuje cene lečenja¹⁵.

Bilo je i bizarnih slučajeva u odnosu na HBOT, recimo, gde je zbog nesuglasica dva strana medicinska stručnjaka, edem mozga koji se javlja kao posledica neurohirurških pov-

reda i pored uspešnog tretiranja hiperbaričnom oksigenacijom, skinut sa liste indikacija za koje država plaća lečenje¹⁶.

Drugi slučaj odnosio se na lečenje dijabetičnih rana, posebno stopala. Dokazano je da je primenom hiperbarične oksigenacije kod ovih bolesnika u visokom procentu sprečena amputacija ekstremiteta. I pored toga, osiguravajuća društva SAD izostavila su finansiranje ovog tretmana zbog finansijskih troškova. Da je to pogrešan stav, potvrdile su mnoge studije, među kojima je i studija Efunija i sar.¹⁷ na 152 bolesnika sa insulin-zavisnim dijabetesom (tip I). Oni su tretirani hiperbaričnom oksigenacijom i kod njih je postignuto smanjenje nivoa glukoze u krvi u proseku za 7,24 mmol/l, kao i smanjenje vrednosti glikolizovanog hemoglobina (HbA1c) za prosečno 31%. Zaključili su da je kod dijabetičara moguće lečiti hiperbaričnom oksigenacijom ne samo posledice dijabetične angiopatije i neuropatije, nego i sprovesti uspešnu kontrolu opšteg metaboličkog statusa regulacijom metabolizma ugljenih hidrata, belančevina i masti u uslovima loše tkivne resorpcije i energetskog deficita. Istovremeno, dokazano je da se uz pomoć HBOT redukuje anti-insulinski hormon i stimulišu beta ćelije pankreasa.

Američki koledž za hiperbaričnu medicinu (ACHM) formiran je 1980. godine sa zadatkom da unapredi i omogući bolju ekspanziju hiperbarične medicine. Mnogi su tada mislili da je cilj konačno postignut i da će hiperbarična medicina konačno dobiti zasluženno mesto. Međutim, nije bilo tako.

Profesor dr Fischer sa Njujorškog univerziteta, dobio je zadatak da bude glavni istraživač studije koja je proučavala uticaj hiperbarične oksigenacije na multipla skleroza. Izveštaj i pozitivne rezultate predočio je Društvu za multiplu skleroza SAD, ali je ono izrazilo veliku suzdržanost. Zbog ovakvog stava Društva, studija nije objektivno sagledana, pri čemu je za njen nastavak izostala finansijska podrška, te je dr Fischer izgubio položaj i dalji rad je obustavljen¹⁸.

Tri godine kasnije, 1983. godine, međutim, studija dr Fischera je objavljena, što je omogućilo da i Američki koledž za hiperbaričnu medicinu bude primljen u članstvo Američkog odbora hiperbarične medicine.

Na otpor *Undersea and Hyperbaric Medical Society* (UHMS) naišao je i dr Richard A. Neubauer, prilikom publikacije rada, koji je razmatrao ponašanje „lenjih neurona“ pri oksigeno-terapiji u cilju neurorehabilitacije. Stav kolega bio je da se hiperbarična oksigenacija ne prihvati i potpuno eliminiše kao terapija, bez obzira na postignute pozitivne rezultate¹⁹. Direktor hiperbaričnog programa Državnog univerziteta u Luizijani, Paul Harch, 2000. godine uspešno je prezentovao tretman hiperbarične oksigenacije u slučajevima cerebralnog edema i smanjenja intrakranijumskog pritiska kod bolesnika sa traumatskim povredama mozga²⁰.

Kliničke studije koje su se bavile odnosom hiperbarične oksigenacije i traumatskih povreda mozga, nedvosmisleno su pokazale smanjenje smrtnosti za 60%. Efekat izlaganja bolesnika hiperbaričnoj oksigenaciji od 1,5 atm u trajanju od 5–7 dana posle operacije, doveo je do poboljšanja cirkulacije i metaboličkih procesa u centralnom nervnom sistemu²¹.

Ishemijske bolesti srca izazivale su veliko interesovanje kod lekara koji su se bavili hiperbaričnom oksigenacijom, što je dovelo do objavljivanja mnogih studija. Kindwall je 1995.

godine u *Hyperbaric Medicine Practice* objavio studiju iz 1993. godine, koja je obuhvatila 63 bolesnika sa akutnim infarktom miokarda, tretiranih hiperbaričnom oksigenacijom, uz podatak da su svi bolesnici ove grupe preživeli. Kod njih je postignuto smanjenje stenokardičnog bola, smanjenje aritmije, brže povlačenje elevacije ST segmenta i brže normalizovanje enzima²².

U Las Vegasu oktobra 2004. godine održano je naučno savetovanje Američkog anesteziološkog društva (ASA), na kome je posebno prezentovan odnos između postoperativne kognitivne disfunkcije (POCD) i hiperbarične oksigenacije. Profesor Teri Monk sa Univerziteta Duke, testiranjem bolesnika nedelju dana posle ozbiljnih nekardijalnih operacija, ustanovio je POCD kod 35% bolesnika mlađih od 40 godina, kod 56% bolesnika srednjih godina (40–59 godina) i kod 69% starijih bolesnika. U ovakvim neurološkim stanjima HBOT ima značajnu ulogu, na šta ukazuje i to da je dr Sergei Efuni formirao 1 000 hiperbaričnih centara koji rutinski tretiraju ozbiljne bolesti ili stare bolesnike, pre ili posle operacije

Prihvaćene indikacije za primenu hiperbarične medicine

Neosporno je utvrđeno da hiperbarična oksigenacija u fiziološkom smislu pozitivno deluje na svako tkivo koje se zbog ishemije slabije snabdeva kiseonikom, da ima antiinflamacijsko i baktericidno dejstvo, da poboljšava cirkulaciju krvi, ima imunosupresivni efekat, reguliše nivo prostaglandina u organizmu, podstiče sintezu kolagena vršeći regeneraciju tkiva i pospešuje stvaranje kalusa kod preloma kostiju. Neželjeni efekat primene HBOT može biti povećano stvaranje slobodnih kiseoničnih radikala, pa je preporučljivo da se u tretmanu koriste antioksidativne supstance.

Činjenica je da nikada nećemo imati punu saglasnost za listu indikacija, za neke će uvek biti previše stroga, a za pojedince istovremeno suviše liberalna.

Evropski komitet za hiperbaričnu medicinu preporučio je korišćenje hiperbaričnog kiseonika za sledeće akutne i hronične indikacije (tabela 1)¹.

Tabela 1

Indikacije za korišćenje hiperbaričnog kiseonika (preporuke Evropskog komiteta za hiperbaričnu medicinu)

Akutne indikacije	Hronične indikacije
Trovanje ugljen monoksidom	Ulceracije na koži zbog hronične ishemije prouzrokovane:
Arterijski gasni embolizam	– arterijskom insuficijencijom
Gasna gangrena	– venskom insuficijencijom
Dekompresiona bolest	– dijabetičnim vaskularnim poremećajima
Ozbiljne infekcije mekog tkiva, uključujući dijabetičnu gangrenu	– dekubitusom
„Kraš“ povrede i kompartment sindrom	– posttraumatski
Opekotine sa inhalacijom ili bez inhalacije dima	– postradijaciono
Anemija uzrokovana velikim gubitkom krvi	– gangrenoznom piodermom
Postanoksična encefalopatija	Kompromitovani graft – vaskularne ili infektivne prirode
Iznenadna gluvoća	Radijacione nekrotične lezije
Ozbiljni poremećaji vida uzrokovani vaskularnom patologijom	Hronični refraktorni osteomijelitis

Napomena: Američki koledž za hiperbaričnu medicinu svojim protokolom iz 1983. godine, u retke indikacije naveo je i reumatoidni artritis i sklerodermiju.

kao preventivu pojavi POCD. Da ovo nije usamljen primer, ukazuju i medicinski centri na Kubi i Tajvanu u kojima se pre i posle operacije bolesnici tretiraju u hiperbaričnim komorama. U Kini, mnoge hirurške operacije, posebno na otvorenom srcu, vrše se u hiperbaričnim komorama.

Hiperbarična oksigenacija ima veliki potencijal u tretiranju bolesnika koji imaju hroničnu povredu mozga, kako kod odraslih, tako i kod dece. To potvrđuju klinička ispitivanja dr Monka, u kojima je dokazan izuzetan napredak u neurofiziološkim testovima merenim posle tretmana hiperbaričnim kiseonikom, u odnosu na veoma mali napredak kod bolesnika koji nisu tretirani²³.

Imajući u vidu navedeno, u Evropi su 1995. godine postavljene preporuke za akutne i hronične indikacije za primenu hiperbarične medicine kod bolesnika sa određenim dijagnozama i stanjima¹. Od 2000. godine, Američki odbor medicinskih specijalizacija odobrio je uvođenje podvodne i hiperbarične medicine kao supspecijalizacije u okviru urgentne i preventivne medicine.

Zaključak

Napredak u oblasti hiperbarične medicine sve je očigledniji, ali njena primena ne sme biti svojina male grupe ljudi, bilo zbog monopola, ili zbog neznanja i nezainteresovanosti drugih. Iako je korišćenje hiperbarične oksigenacije kao i nabavka hiperbaričnih komora (višemesnih ili jednomesnih) uslovljena velikim finansijskim ulaganjima, korist od njene primene daleko je veća, a toga treba da budu svesni svi koji odlučuju o njoj.

U poslednje vreme sve je manje dilema o opravdanosti primene HBOT, a sve više se otvaraju nova polja moguće primene. Razvoj molekularne medicine stvorio je nove prostore u tretmanima određenih bolesti gde HBOT može imati svoje mesto. U korak sa novim medicinskim saznanjima, određivanjem pravih indikacija, primenom korektnih doza kiseonika kao i vremena ekspozicije, napredak će biti evidentan i može se zaključiti da doba HBOT tek dolazi.

L I T E R A T U R A

1. *Oriani G, Marroni A, Wattel E*, editors. Handbook on hyperbaric medicine. Berlin: Springer Verlag; 1995.
2. *Rabrenović M, Rabrenović V, Zoranović U*. Development of hyperbaric medicine. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63(7): 667–71. (Serbian)
3. *Brummelkamp WH*. Treatment of anaerobic infections (clostridial myositis) by drenching tissues with oxygen under high atmospheric pressure. *Surgery* 1961; 49: 299–302.
4. *Smith G, Ledingham IM, Sharp GR, Norman JN, Bates EH*. Treatment of coal-gas poisoning with oxygen at 2 atmospheres pressure. *Lancet* 1962; 1: 816–9.
5. *Anderson D, Nagasawa G, Norfleet W, Olszowka A, Lundgren C*. O₂ pressures between 0.12 and 2.5 atm abs, circulatory function, and N₂ elimination. *Undersea Biomed Res* 1991; 18(4): 279–92.
6. *Badwey JA, Karnovsky ML*. Active oxygen species and the functions of phagocytic leukocytes. *Annu Rev Biochem* 1980; 49: 695–726.
7. *Dooley JW, Mehm WJ*. Noninvasive assessment of the vasoconstrictive effect of hyperoxygenation. *J Hyperbaric Medicine* 1990; 4: 177–87.
8. *Inamoto Y, Okuno F, Saito K, Tanaka Y, Watanabe K, Morimoto I*, et al. Effect of hyperbaric oxygenation on macrophage function in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 179(2): 886–91.
9. *Touhey JE, Davis JC, Workman WT*. Hyperbaric oxygen therapy. *Orthop Rev* 1987; 16(11): 829–33.
10. *Grim PS, Gottlieb LJ, Boddie A, Batson E*. Hyperbaric oxygen therapy. *JAMA* 1990; 263(16): 2216–20.
11. *Churchill-Davidson I, Sanger C, Thomlinson RH*. High-pressure oxygen and radiotherapy. *Lancet* 1955; 268(6874): 1091–5.
12. *Boerema I, Huiskes JW, Krull JA, Kroon B, Lokin E, Meyne NG*. High atmospheric pressure as an aid to cardiac surgery. *Arch Chir Neerl* 1956; 8(3): 193–211.
13. *Jain KK*. Ed Textbook of Hyperbaric Medicine. 4th ed. Hogrefe & Huber Publishers, Germany, 2004.
14. *Lukich VL, Kurakina LV, Poliakov LV*. The role of hyperbaric oxygenation in the treatment of systemic diseases. *Klin Med (Mosk)* 1991; 69(7): 15–20. (Russian)
15. *Freels D*. Medicare's noncovered conditions: a conversation with dr George B. Hart. *Hyperbaric Medicine Today* 2003; 2(2): 7–12.
16. *Neubauer RA, Maxfield WS*. The Polemics of Hyperbaric Medicine. *I Am Physic Surg* 2005; 10(1): 15–7.
17. *Ejuni SE, Kakebnovsy IM, Rodionov VV*. HBO in the metabolic control of insulin dependent diabetes mellitus: a controlled study. In: *Baker DJ, Schmutz*, editors. *Hyperbaric Medicine Proceedings*. Basel: Foundation for Hyperbaric Medicine; 1990. p. 331–6.
18. *Fischer BH, Marks M, Reich T*. Hyperbaric-oxygen treatment of multiple sclerosis. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *N Engl J Med* 1983; 308(4): 181–6.
19. *Neubauer RA, Gottlieb SF, Kagan RL*. Enhancing "idling" neurons. *Lancet* 1990; 335(8688): 542.
20. *Rockswold SB, Rockswold GL, Vargo JM, Erickson CA, Sutton RL, Bergman TA*, et al. Effects of hyperbaric oxygenation therapy on cerebral metabolism and intracranial pressure in severely brain injured patients. *J Neurosurg* 2001; 94(3): 403–11.
21. *Rockswold GL, Ford SE, Anderson DC, Bergman TA, Sherman RE*. Results of a prospective randomized trial for treatment of severely brain-injured patients with hyperbaric oxygen. *J Neurosurg* 1992; 76(6): 929–34.
22. *Kindwall EP*. editor. *Hyperbaric medicine practice*. Flagstaff: Best Publishing; 1995.
23. *Golden Z, Golden C*. Improving neuropsychological function after chronic brain injury with hyperbaric oxygen. *Disability & Rehabilitation* 2006; 28(22): 1379–86.

Rad je primljen 26. XI 2007.



Nova univerzalna definicija infarkta miokarda – šta je promenjeno

New universal definition of myocardial infarction. What is the difference?

Žarko Vučinić

Vojnomedicinska akademija, Dijagnostičko-poliklinički centar,
Kardiološka funkcijska dijagnostika, Beograd

Ključne reči:

infarkt miokarda; dijagnoza; elektrokardiografija;
ehokardiografija; biološki pokazatelji; troponin; kreatin
kinaza, mb frakcija.

Key words:

myocardial infarction; diagnosis; electrocardiography;
echocardiography; biological markers; troponin;
creatin kinase, mb form.

Uvod

Precizna definicija bolesti omogućuje kliničaru da precizno postavi dijagnozu bolesti. Evolucija definicije dijagnoze jedne tako važne bolesti kao što je infarkt miokarda ima brojne implikacije za svakog bolesnika, ali i za društvo u celini. Jedan od ciljeva dobre kliničke prakse definitivno je postaviti precizno dijagnozu na osnovu savremenih medicinskih procedura.

Akutni infarkt miokarda (AIM) predstavlja patološki entitet koji je u prošlosti definisan na razne načine od strane brojnih organizacija, pomoću kombinacije kliničkih, laboratorijskih i elektrokardiografskih (EKG) kriterijuma. Do pre nekoliko godina dijagnoza AIM zasnivala se na revidiranim kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije (SZO), po kojoj je bilo neophodno postojanje 2–3 kriterijuma za dijagnozu: simptomi karakteristični za ishemiju miokarda, EKG promene i povišeni enzimi, obično MB frakcija kreatin kinaze (CK-MB)^{1,2}.

Nova univerzalna definicija infarkta miokarda

Mada su vrednosti troponina korišćene i mnogo ranije za postavljanje dijagnoze AIM³⁻⁶, septembra 2000. godine udruženi komitet Evropskog kardiološkog društva (*European Society of Cardiology* – ESC) i Američkog kardiološkog udruženja (*American College of Cardiology* – ACC) publikovao je prvu savremenu definiciju AIM, koja se bazirala na vrednostima troponina (tabela 1)⁷⁻⁹.

S obzirom na novija saznanja u ovoj oblasti, veoma brzo se pokazalo da ovi kriterijumi ne odgovaraju savremenim shvatanjima etiopatogeneze infarkta miokarda, tako da je pre

tri godine pokrenuta inicijativa da se redefinišu stavovi iz 2000. godine.

Dana 19.10.2007. u 13:00 u sedištu Evropskog kardiološkog društva, u gradu Sofija Antipolis (Francuska), objavljeno je da je konačno postignut konsenzus za verifikaciju nove univerzalne definicije infarkta miokarda. Na osnovu brojnih rezultata o poboljšanju dijagnoze i terapije infarkta miokarda u prethodnim godinama, vodeći ljudi iz ESC, dva američka kardiološka društva, ACC i *American Heart Association* (AHA), zajedno sa Svetskom kardiološkom federacijom (*World Heart Federation* – WHF), doneli su odluku da se objavi dokument o redefinisavanju univerzalne definicije infarkta miokarda, koja je ustanovljena 2000. godine i koja se već posle sedam godina pokazala nedovoljno preciznom za dalju primenu.

Radna grupa, koja je konsenzusom donela nove kriterijume, bila je sastavljena od najeminentnijih kardiologa iz celog sveta, eksperata iz različitih područja kardiologije: biohemije biomarkera, elektrokardiografije, neinvazivnih dijagnostičkih procedura, interventne kardiologije, bazičnih i kliničkih istraživanja, socioekonomske medicine i dr.

Vodeći kardiološki časopisi u svetu (*European Heart Journal*, *American Heart Journal*, *Circulation* i *Journal of American College of Cardiology*), u oktobru i novembru 2007. godine, predstavili su novu univerzalnu definiciju infarkta miokarda (tabela 2)^{10,11}.

Kriterijumi za postavljanje dijagnoze infarkta miokarda

Kriterijumi za AIM ostali su isti kao i kriterijumi iz 2000. godine: osnovna premisa, registrovanje porasta i/ili

Tabela 1

Kriterijumi za postavljanje dijagnoze infarkta miokarda (IM) iz 2000. godine

Akutni IM, IM u razvoju i skorašnji IM
Za postavljanje dijagnoze dovoljno je prisustvo jednog od navedenih kriterijuma
1) Tipičan porast i pad vrednosti troponina ili mnogo brži porast i pad vrednosti MB frakcije kreatin kinaze (CK-MB) – biohemijskih markera nekroze miokarda udružen sa bar jednim od sledećih kriterijuma:
a) prisustvo simptoma ishemije miokarda
b) razvoj patološkog Q zupca na EKG
c) elevacija i depresija ST segmenta na EKG (promene indikativne za ishemiju miokarda)
d) intervencija na koronarnim arterijama (npr., koronarna angioplastika)
2) Patoanatomski nalaz karakterističan za akutni IM

Tabela 2

Kriterijumi za postavljanje dijagnoze infarkta miokarda (IM) iz 2007. godine

Akutni IM
Termin infarkt miokarda trebalo bi koristiti u slučajevima kada postoji dokaz o nekrozi miokarda u okviru kliničke slike koja ukazuje na ishemiju miokarda. Pod ovim okolnostima, bilo koji od navedenih kriterijuma utvrđuje dijagnozu infarkta miokarda:
– detekcija porasta i/ili pada vrednosti kardijalnih biomarkera (pre svega troponina) sa bar jednom vrednošću iznad 99% gornje referentne vrednosti (URL), zajedno sa dokazima za ishemiju miokarda, na osnovu bar jednog od navedenih parametara:
– simptomi ishemije
– EKG promene koje ukazuju na novonastalu ishemiju (novoregistrovane promene ST segmenta ili novonastali blok leve grane (LBBB))
– razvoj patološkog Q zupca na EKG
– dijagnostički prikaz novootkrivenog defekta u vijabilnosti miokarda ili novoregistrovani regionalni poremećaj kontraktilnosti
– nagla, neočekivana srčana smrt, uključujući srčani zastoj, često sa simptomima suspektnim za ishemiju miokarda i udruženom sa mogućom novonastalom elevacijom ST segmenta ili novootkrivenim blokom leve grane i/ili detekcijom svežeg tromba na koronarnoj angiografiji i/ili autopsiji, pri čemu je smrt nastupila pre nego što je bilo moguće uzeti uzorke krvi, ili u vreme kada se biomarkeri još nisu mogli pojaviti u krvi
– za perkutane koronarne intervencije (PCI) kod bolesnika sa normalnim bazalnim vrednostima troponina, povećanje kardijalnih biomarkera iznad 99% gornje referentne vrednosti ukazuje na periprocedurnu nekrozu miokarda. Po konvenciji, povećanje biomarkera veće od $3 \times$ iznad 99% gornje referentne vrednosti oglašava se kao jasan infarkt miokarda povezan sa PCI. Postoji i podtip vezan za dokumentovanu trombozu stenta
– za operacije aortokoronarnim graftom (CABG) kod bolesnika sa normalnim bazalnim vrednostima troponina, povećanje kardijalnih biomarkera iznad 99% gornje referentne vrednosti ukazuje na periprocedurnu nekrozu miokarda. Po konvenciji, povećanje biomarkera veće od $5 \times$ iznad 99% gornje referentne vrednosti, plus bilo novonastali patološki Q zubac ili novoregistrovani blok leve grane, ili angiografski dokumentovana okluzija novog grafta ili nativne koronarne arterije, ili dijagnostički prikaz novootkrivenog defekta u vijabilnosti miokarda, oglašava se kao jasan infarkt miokarda povezan sa CABG
– patoanatomski nalaz karakterističan za akutni infarkt miokarda
Preboleli IM
Bilo koji od navedenih kriterijuma dovoljan je za postavljanje dijagnoze:
– razvoj novog Q zupca sa ili bez simptoma
– dijagnostički prikaz novootkrivenog defekta u vijabilnosti miokarda, sa delom zida koji je istanjen i koji se slabio kontrahuje, u odsustvu neishemijskih uzroka
– patoanatomski nalaz ožiljak od infarkta miokarda

pada kardijalnih biomarkera (pre svega, zlatnog standarda-troponina) sa bar jednom vrednošću iznad 99% gornje vrednosti, zajedno sa bar jednim znakom ishemije: simptomima ishemije, EKG promenama za novonastalu ishemiju¹²⁻¹⁷ (nova elevacija ST segmenta ili novi blok leve grane¹⁰), registrovanje novonastalog dijagnostičkog prikaza nestanka segmenta vijabilnog miokarda ili novonastalog regionalnog poremećaja kontraktilnosti. Ovaj deo predstavlja novinu u odnosu na univerzalnu definiciju infarkta miokarda iz 2000. godine.

Po novim kriterijumima, čak i u odsustvu EKG promena, dva parametra (sindrom konzistentan sa infarktom miokarda ili akutnim koronarnim sindromom, zajedno sa povišenjem nivoa troponina) dovoljna su za postavljanje dijagnoze infarkta miokarda. Specifičnost troponina za nekrozu mio-

karda u određenim koncentracijama učiniće da će se mnogi bolesnici klasifikovati kao IM, što ne bi bio slučaj kada bi se koristili prethodni konvencionalni markeri kao CK i CK-MB. Ovim će se prevalencija infarkta miokarda najverovatnije povećati za četvrtinu.

Nije se promenila klinička i patoanatomska definicija. Po patološkoj definiciji, infarkt miokarda predstavlja smrt ćelija miokarda nastalu usled ishemije miokarda. Ovde odmah treba istaći da svaka lezija ćelija miokarda dovodi do porasta troponina u krvi, ali svako povećanje koncentracije troponina ne znači uvek i dijagnozu infarkta miokarda. Objasnjenje za ovo je razumljivije kada se posmatra analogna situacija sa oštećenjem funkcije jetre; porast jetrinih enzima ne znači automatski da bolesnik ima hepatitis B. Slično važi i za troponin; svaka noksa koja ošteti miokard dovodi do porasta

troponina, ali infarkt miokarda predstavlja samo nekrozu miokarda koja je posledica ishemijske, čiji je uzrok najčešće, ali ne i jedini, proces ateroskleroze.

Naprasna smrt obično se kod nas označava kao infarkt miokarda (srčana kap). U Japanu, međutim, za naprasnu smrt obično se oglašava i optužuje cerebrovaskularni insult. Da bi se izbegle nedoumice, u novoj definiciji preciziran je pojam naprasne srčane smrti kao nagle, neočekivane srčane smrti, koja uključuje srčani zastoj, udružen često sa simptomima ishemijske i EKG znacima ishemijske ¹⁸⁻²² (novom elevacijom ST segmenta ili blokom leve grane) i/ili registrovanjem svežeg tromba na koronarografiji i/ili autopsiji, ali se smrt dešava pre nego što se mogu uzeti uzorci krvi ili pre nego što se biomarkeri mogu pojaviti u krvi. Znači, u slučaju naprasne smrti, dijagnoza se može postaviti i bez biomarkera, ukoliko postoji karakterističan klinički scenario za ishemijsku miokarda.

Novom definicijom formalno je prepoznata nekroza miokarda udružena sa perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) ²³⁻²⁸, ili aortokoronarnim *by-passom* (ACB) ²⁹⁻³⁶, sa biomarkerima u odgovarajućoj koncentraciji. Za PCI napravljen je kompromis. U definiciji iz 2000. godine svako povećanje

grane; angiografski dokumentovanom okluzijom novog grafta ili nativne koronarne arterije; dijagnostički prikaz dokumentovanog novog defekta vijabilnosti miokarda.

Kako utvrditi da je neko imao infarkt miokarda pre šest meseci? Pre svega, nalazom patološkog Q zupca (Framingamski kriterijumi za značajan Q-zubac ostaju isti, iako se nisu menjali već 40 godina ⁴²). Međutim, Q zubac mora biti novoregistrovan. Pored ovoga, neophodno je dokumentovati segmentni ispad kontraktilnosti jednom od dijagnostičkih tehnika (ehokardiografija, radionuklidna ventrikulografija, magnetna rezonancija, perfuziona scintigrafija miokarda). Ovde je, za sada, prisutna dosta neprecizna formulacija (više literalna) da je segment zida istanjen i da nije dobro kontraktilan. Potrebno je još isključiti neishemijske uzroke poremećaja kontraktilnosti, što takođe nije precizno fomulisano.

Kategorizacija infarkta miokarda

Novom definicijom uvedena je kategorizacija infarkta miokarda na više podtipova, čime je okarakterisana kompleksnost ovog entiteta u pogledu patofiziologije (tabela 3).

Tabela 3

Klinička klasifikacija različitih tipova infarkta miokarda

Tip 1

Spontani infarkt miokarda – posledica ishemijske, nastao usled primarnog koronarnog događaja, kao što je erozija plaka, i/ili rupture, fisura ili disekcija

Tip 2

Infarkt miokarda nastao usled sekundarne ishemijske bilo zbog povećanih potreba za kiseonikom ili smanjenog snabdevanja miokarda kiseonikom, kao, npr. zbog spazma koronarnih arterija, koronarne embolizacije, anemije, aritmija, hipertenzije ili hipotenzije

Tip 3

Nagla neočekivana srčana smrt, često se simptomima koji ukazuju na ishemijsku miokarda, udruženim sa mogućom novom elevacijom ST segmenta ili novim blokom leve grane ili dokazanim svežim trombom u koronarnoj arteriji bilo koronarografski ili autopsijom, s tim što je smrt nastala pre nego što se mogu uzeti uzorci krvi ili u vreme kada se biomarkeri još nisu pojavljivali u krvi

Tip 4a

Infarkt miokarda udružen sa perkutanim koronarnim intervencijama

Tip 4b

Infarkt miokarda udružen sa trombozom stenta, što je potvrđeno angiografijom ili autopsijom

Tip 5

Infarkt miokarda udružen sa operacijama aortokoronarnim graftom

koncentracije troponina oglašavano je za infarkt miokarda ^{26, 37-39}. Nova definicija preciznija je sa prognostičkog stanovišta. Malo povećanje vrednosti troponina ukazuje na malu periprocedurnu nekrozu miokarda ⁴⁰, ali ovo nema uticaja na prognozu. Po konvenciji, povećanje vrednosti biomarkera više od tri puta definiše se kao infarkt miokarda povezan sa PCI. Izdvojena je podgrupa 4b, koja je posledica prepoznate tromboze stenta. Naravno, o ovome će se u budućnosti sigurno još mnogo diskutovati i verovatno će kriterijum za ovaj tip infarkta miokarda biti podložni daljim revizijama.

Sličan kompromis napravljen je i za ACB ²⁹⁻³⁵. Za bolesnike sa ACB i normalnim bazalnim vrednostima troponina, povećanje biomarkera preko 99% gornje referentne vrednosti ukazuje na periprocedurnu nekrozu. U toku operacije revascularizacije miokarda, zbog mehaničkih manipulacija sa miokardom, hlađenja i sl. uvek postoji manji stepen nekroze ^{26, 36-41}. Po konvenciji, na infarkt miokarda povezan sa ACB ukazuje povećanje biomarkera preko pet puta, zajedno sa bilo kojim kliničkim nalazom: novim Q zupcem ili novim blokom leve grane; angiografski dokumentovanom okluzijom novog

Tip 1 predstavlja tipičan spontani infarkt miokarda, koji nastaje zbog ishemijske čiji uzrok je primarni koronarni događaj, npr. erozija plaka, fisura, disekcija ili zbog verifikovane tromboze stenta.

Tip 2 nastaje zbog sekundarne ishemijske, obično izazvane disbalansom između povećanih potreba ili smanjenog snabdevanja miokarda kiseonikom. Može nastati bez ateroskleroze, a nikada nije posledica tromboze koronarnih arterija. Često je uzrokovan hipotenzijom, anemijom, spazmom koronarnih arterija, poremećajima ritma i dr.

Tip 3 označava novu definiciju naprasne srčane smrti, ustanovljenu nakon brojnih stručnih rasprava. Odnosi se na bolesnike sa jasnom kliničkom slikom, EKG promenama, koji umiru nekoliko sati pre nego što se potvrdi infarkt miokarda, jer se vrednost troponina još nisu povećale. Međutim, u ovom primeru, klinički scenario jasno ukazuje da je bolesnik umro od infarkta miokarda. Znači, tip 3 je naprasna srčana smrt sa simptomima ishemijske, praćena novom elevacijom ST-segmenta, ili novim blokom leve grane, ili trombozom koro-

narnih arterija verifikovanom koronarografski ili na autopsiji, ali je smrt nastala pre nego što su mogli biti uzeti uzorci krvi.

Tip 4 je u definiciji iz 2000. godine izazivao najviše kontroverzi⁴³⁻⁵². Označava infarkt miokarda nastao zbog intervencije na koronarnim arterijama (podtip 4a) ili zbog verifikovane tromboze stenta (podtip 4b). Drugi podtip, zbog verifikovane okluzije stenta znatno je ređi nego podtip 4a. Važno je istaći da je ovde za dijagnozu infarkta miokarda potrebno da vrednosti troponina budu značajno povišene, ali nije neophodno da povećanje vrednosti bude više nego tri puta veće od 99% gornje referentne vrednosti. Zato, ovaj tip infarkta spada i u tip 4b i u tip 1.

Tip 5 predstavlja infarkt miokarda registrovan u toku hirurške revaskularizacije miokarda. Novi sistem izašao je iz dugo negovanog principa razdvajanja transmuralnog od netransmuralnog infarkta, podele na infarkt sa ili bez Q zupca, pa čak i na usvojene termine infarkta sa i bez elevacije ST segmenta (STEMI i NSTEMI). Smatra se da ova podela nije više klinički interesantna. Zato se savetuje da se u budućnosti infarkti miokarda rutinski klasifikuju u bolnicama i prezentovanim studijama prema navedenim kategorijama.

Konkretne implikacije redefinisavanja kriterijuma za postavljanje dijagnoze infarkta miokarda

Generalno, koncept pojma infarkta miokarda nije izmenjen; međutim, razvojem novih dijagnostičkih metoda, dijagnoza ovog entiteta usavršena je. Savremena dijagnoza infarkta miokarda i dalje predstavlja u osnovi kliničku dijagnozu koja se bazira na bolesnikovim simptomima, EKG promenama i visoko senzitivnim biohemijskim markerima, ali i na informacijama dobijenim novijim dijagnostičkim tehnikama. Važno je istaći, da nije dovoljno samo utvrditi ili potvrditi dijagnozu infarkta miokarda, već okarakterisati i veličinu zahvaćenog infarkta, kao i rezidualnu funkciju leve komore i težinu koronarne okluzivne bolesti. Prognoza toka bolesti kod određenog bolesnika ne može se ustanoviti samo nastavljanjem dijagnoze infarkta miokarda. Pored već navedenog, potrebno je izvršiti stratifikaciju faktora rizika i brojnih socijalnih i drugih parametara.

Nova definicija važna je iz više razloga: medicinskih, socioepidemioloških i ekonomskih^{53, 54}.

Svaki put kada se poboljšaju rane dijagnoze neke bolesti, bez obzira da li se radi o ishemijskoj bolesti srca, infektivnim ili malignim bolestima, saopštavaju se povećane incidencije tog oboljenja. Specifičnost troponina za nekrozu miokarda u određenim koncentracijama učiniće da se mnogi bolesnici klasifikuju kao IM, što ne bi bio slučaj kada bi se koristili prethodni konvencionalni markeri, kao CK i CK-MB. Prema prvim procenama, broj bolesnika kojima će se postaviti dijagnoza infarkta miokarda po novim kriterijumima biće povećan za najmanje 25%. U svim javnim izveštajima biće saopštavano da raste broj srčanih udara. Za godinu ili dve, mogu se očekivati alarmantni izveštaji o novoj „epidemiji“ infarkta srca.

Preciznija klasifikacija i ažurirani dijagnostički kriterijumi definitivno će uticati na lečenje i ishod bolesti kod bolesnika sa infarktomiokarda. Na ovaj način će veći broj bo-

lesnika biti okarakterisan kao infarkt miokarda, umesto ranije češće dijagnoze nestabilne angine, čime će biti u prilici da dobije agresivnije lečenje koje će smanjiti mortalitet od infarkta miokarda. Povećaće se broj registrovanih bolesnika, čime se pokreću i veći napori u adekvatnoj sekundarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca.

Zbog nešto blažih kriterijuma za postavljanje dijagnoze infarkta miokarda, registrovaće se i veći broj lakših oblika infarkta srca, tako da bi trebalo očekivati i saopštenja o smanjenju stepena akutnog mortaliteta. Naknadne pažljive analize će utvrditi stvarni povoljan učinak na dugoročni klinički ishod ishemijske bolesti srca.

Očekuje se da će primena nove univerzalne definicije infarkta miokarda dovesti do preciznijeg izveštavanja o naprasnoj srčanoj smrti. Teškoće u definisanju naprasne smrti u vanbolničkim uslovima dovode do utvrđivanja različitih uzroka smrti, zavisno od kvalifikacija lekara, područja i zemlje u kojoj se to dešava. Tako, npr. naprasne smrti se u vanbolničkim uslovima u našoj zemlji najčešće karakterišu kao posledica ishemijske bolesti srca, ali se u Japanu u tim slučajevima obično misli na moždani udar. Stoga će u narednom periodu morati da dođe do menjanja ovih arbitrarnih i lokalno regionalnih kriterijuma.

Pravilno postavljanje dijagnoze infarkta miokarda podrazumeva bolju opremljenost kardioloških dijagnostičkih ustanova. Svaka revizija kriterijuma za definiciju infarkta miokarda dovodi do prilagođavanja novim dijagnostičkim metodama i do usavršavanja postojećih procedura.

Povećanje senzitivnosti kriterijuma za postavljanje dijagnoze infarkta miokarda može imati i negativne posledice za određene bolesnike, koji bi po ranijim kriterijumima prošli bez ove oznake, koja im bitno menja uslove za dalji rad i napredovanje u poslu kojim se bave. Značajne modifikacije definicije imaju konkretne posledice za svakog bolesnika i njihove porodice, u odnosu na njihov psihološki status, životno osiguranje, profesionalnu karijeru, kao i dobijanje odgovarajućih dozvola, kao npr. saobraćajne, letачke, za bavljenje sportom i dr. Socijalne implikacije ogledaju se u različitom kodiranju pri bolničkim i statističkim izveštajima.

Promene definicije infarkta miokarda imaju konkretne implikacije u identifikaciji, prevenciji i lečenju kardiovaskularnih oboljenja u celom svetu. Kardiovaskularne bolesti predstavljaju globalni zdravstveni problem. U proseku, jedna trećina uzroka smrti u svetu potiče od kardiovaskularnih bolesti, pre svega ishemijske bolesti srca i cerebrovaskularnog infarkta. Kao najčešći uzrok navodi se infarkt miokarda. Pošto je teško izmeriti prevalenciju svih modaliteta koronarne bolesti u opštoj populaciji, često se za poređenje različitih statističkih pokazatelja koristi podatak o broju novootkrivenih, lečenih i umrlih od infarkta miokarda. Da bi se mogle uključiti u globalne multicentarske studije, sve zemlje moraju prihvatiti i primeniti nove smernice za redefinisavanje infarkta miokarda u što kraćem vremenu.

Promena definicije infarkta miokarda ima posebno značajne medicinske, finansijske i socijalne posledice posebno za manje razvijene zemlje. Za pravilnu dijagnozu neophodno je imati dostupne dijagnostičke mogućnosti u svim većim bolničkim ustanovama, određivanje senzitivnih i specifičnih

biomarkera, troponina, kao i drugih neinvazivnih i invazivnih procedura, što podrazumeva veće izdatke za zdravstvo.

Zaključak

Učinjene su brojne izmene univerzalne definicije infarkta miokarda u odnosu na verziju iz 2000. godine, ali troponin ostaje zlatni standard za opštu definiciju u miljeu karakterističnog kliničkog scenarija za ishemijsku miokarda i tipičnih EKG promena.

Svako povećanje troponina ne znači istovremeno i definitivno infarkt miokarda. Postoje i mnogi drugi uzroci porasta troponina. Nekroza miokarda nije uvek posledica ishemije, već postoje i druge nokse koje mogu dovesti do smrti ćelija miokarda.

U novim preporukama navodi se da je troponin „izabran“ marker, ali i drugi biomarkeri, pre svega MB frakcija kreatinin kinaze, mogu biti dovoljni, ako nije dostupan test sa troponinom.

Ostale inovacije uključuju kriterijume za infarkt miokarda kao uzročnika naprasne smrti i posebna težina koja se daje nalazima dobijenim ehokardiografski, perfuzionom scintigrafijom i ostalim neinvazivnim metodama.

Jedan od ciljeva ovog konsenzusa je da se utvrde specifični kriterijumi za postavljenje dijagnoze infarkta miokarda koji će biti moderni, praktični i relevantni u svakoj prilici širom sveta. Ideja je bila da se definicija standardizuje tako da sve kliničke studije i svi ljudi u bolnicama širom sveta budu „na istoj talasnoj dužini“.

L I T E R A T U R A

1. WHO. MONICA Project, MONICA M Manual. Geneva: World Health Organization; 1999.
2. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation* 1979; 59(3): 607–9.
3. Falahati A, Sharkey SW, Christensen D, McCoy M, Miller EA, Murakami MA, et al. Implementation of serum cardiac troponin I as marker for detection of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 137(2): 332–7.
4. Char DM, Israel E, Ladenson J. Early laboratory indicators of acute myocardial infarction. *Emerg Med Clin North Am* 1998; 16(3): 519–39, vii.
5. Adams JE 3rd, Sicard GA, Allen BT, Bridwell KH, Lenke LG, Dávila-Román VG, et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med* 1994; 330(10): 670–4.
6. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warsaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999; 45(7): 1104–21.
7. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21(18): 1502–13.
8. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(3): 959–69.
9. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Chaitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 2000; 102(10): 1193–209.
10. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28(20): 2525–38.
11. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(22): 2173–95.
12. Savage RM, Wagner GS, Ideker RE, Podolsky SA, Hackel DB. Correlation of postmortem anatomic findings with electrocardiographic changes in patients with myocardial infarction: retrospective study of patients with typical anterior and posterior infarcts. *Circulation* 1977; 55(2): 279–85.
13. Zimetbaum PJ, Krishnan S, Gold A, Carrozza JP 2nd, Josephson ME. Usefulness of ST-segment elevation in lead III exceeding that of lead II for identifying the location of the totally occluded coronary artery in inferior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 81(7): 918–9.
14. Herz I, Assali AR, Adler Y, Solodky A, Sclarovsky S. New electrocardiographic criteria for predicting either the right or left circumflex artery as the culprit coronary artery in lead III exceeding that of lead II. *Am J Cardiol* 1997; 80(10): 1343–5.
15. Bairey CN, Shab PK, Lew AS, Hulse S. Electrocardiographic differentiation of occlusion of the left circumflex versus the right coronary artery as a cause of inferior acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 60(7): 456–9.
16. Hasdai D, Birnbaum Y, Herz I, Sclarovsky S, Mazur A, Solodky A. ST segment depression in lateral limb leads in inferior wall acute myocardial infarction. Implications regarding the culprit artery and the site of obstruction. *Eur Heart J* 1995; 16(11): 1549–53.
17. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, Seoane J, Gamallo C. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2, and V3. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6(6): 1273–9.
18. Engelen DJ, Gorgels AP, Cheriex EC, De Muinck ED, Ophuis AJ, Dassen WR, et al. Value of the electrocardiogram in localizing the occlusion site in the left anterior descending coronary artery in acute anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(2): 389–95.
19. Tamura A, Kataoka H, Mikuriya Y, Nasu M. Inferior ST segment depression as a useful marker for identifying proximal left anterior descending artery occlusion during acute anterior myocardial infarction. *Eur Heart J* 1995; 16(12): 1795–9.
20. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators. *N Engl J Med* 1996; 334(8): 481–7.
21. Horan LG, Flowers NC, Johnson JC. Significance of the diagnostic Q wave of myocardial infarction. *Circulation* 1971; 43(3): 428–36.
22. Pablm US, Chaitman BR, Rantabharju PM, Selvester RH, Wagner GS. Comparison of the various electrocardiographic scoring

- codes for estimating anatomically documented sizes of single and multiple infarcts of the left ventricle. *Am J Cardiol* 1998; 81(7): 809–15.
23. Abdelmeguid AE, Topol EJ, Whitlow PL, Sapp SK, Ellis SG. Significance of mild transient release of creatine kinase-MB fraction after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 1996; 94(7): 1528–36.
 24. Brener SJ, Ellis SG, Schneider J, Topol EJ. Frequency and long-term impact of myonecrosis after coronary stenting. *Eur Heart J* 2002; 23(11): 869–76.
 25. Akkerhuis KM, Alexander JH, Tardiff BE, Boersma E, Harrington RA, Lincoff AM, et al. Minor myocardial damage and prognosis: are spontaneous and percutaneous coronary intervention-related events different? *Circulation* 2002; 105(5): 554–6.
 26. Grube E, Gerckens U, Yeung AC, Rowold S, Kirchhof N, Sedgewick J, et al. Prevention of distal embolization during coronary angioplasty in saphenous vein grafts and native vessels using porous filter protection. *Circulation* 2001; 104(20): 2436–41.
 27. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000; 101(5): 570–80.
 28. Chew DP, Roffi M, Topol EJ. Intravenous glycoprotein IIb/IIIa inhibition in non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Prog Cardiovasc Dis* 2001; 44(3): 195–206.
 29. Brewer DL, Bilbro RH, Bartel AG. Myocardial infarction as a complication of coronary bypass surgery. *Circulation* 1973; 47(1): 58–64.
 30. Chaitman BR, Alderman EL, Sheffield LT, Tong T, Fisher L, Mock MB, et al. Use of survival analysis to determine the clinical significance of new Q waves after coronary bypass surgery. *Circulation* 1983; 67(2): 302–9.
 31. Costa MA, Carere RG, Lichtenstein SV, Foley DP, de Valk V, Lindenboom W, et al. Incidence, predictors, and significance of abnormal cardiac enzyme rise in patients treated with bypass surgery in the arterial revascularization therapies study (ARTS). *Circulation* 2001; 104(22): 2689–93.
 32. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina*. *Lancet* 2002; 360(9335): 743–51.
 33. Harris BM, Nageb T, Marsden JT, Thomas MR, Sherwood RA. Comparison of cardiac troponin T and I and CK-MB for the detection of minor myocardial damage during interventional cardiac procedures. *Ann Clin Biochem* 2000; 37(Pt 6): 764–9.
 34. Januzzi JL, Lewandowski K, MacGillivray TE, Newell JB, Kathiresan S, Servoss SJ, et al. A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(9): 1518–23.
 35. Holmvang L, Jurlander B, Rasmussen C, Thiis JJ, Grande P, Clemmensen P. Use of biochemical markers of infarction for diagnosing perioperative myocardial infarction and early graft occlusion after coronary artery bypass surgery. *Chest* 2002; 121(1): 103–11.
 36. Anderson KM, Califf RM, Stone GW, Neumann FJ, Montalescot G, Miller DP, et al. Long-term mortality benefit with abciximab in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(8): 2059–65.
 37. Saadeddin SM, Habbab MA, Sobki SH, Ferns GA. Minor myocardial injury after elective uncomplicated successful PTCA with or without stenting: detection by cardiac troponins. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 53(2): 188–92.
 38. Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ, Choi KM, Klocke FJ, Bonow RO, et al. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. *Circulation* 2001; 103(23): 2780–3.
 39. Ricciardi MJ, Davidson CJ, Gubernikoff G, Beobar N, Eckman LJ, Parker MA, et al. Troponin I elevation and cardiac events after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003; 145(3): 522–8.
 40. Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J* 2005; 26(23): 2493–519. xxx39. Ricciardi MJ, Davidson CJ, Gubernikoff G, Beobar N, Eckman LJ, Parker MA, et al. Troponin I elevation and cardiac events after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003; 145(3): 522–8.
 41. Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, Petersen SE, Francis JM, Neubauer S, et al. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation* 2005; 111(8): 1027–32.
 42. Kannel WB, Gordon T. The Framingham Study: An Epidemiological Investigation of Cardiovascular Disease. Section 8: Two-Year Incidence by Exam Interval by Age and Sex at Exam 1. Washington, DC: US Government Printing Office; 1968.
 43. Benoit MO, Paris M, Silleran J, Fiemeyer A, Moatti N. Cardiac troponin I: its contribution to the diagnosis of perioperative myocardial infarction and various complications of cardiac surgery. *Crit Care Med* 2001; 29(10): 1880–6.
 44. Kovačević R, Majkić-Singh N, Ignjatović S, Otašević P, Obrenović R, Paris M, et al. Troponin T levels in detection of perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Clin Lab* 2004; 50(7–8): 437–45.
 45. Noora J, Ricci C, Hastings D, Hill S, Cybulsky I. Determination of troponin I release after CABG surgery. *J Card Surg* 2005; 20(2): 129–35.
 46. Selvanayagam JB, Pigott D, Balacumaraswami L, Petersen SE, Neubauer S, Taggart DP. Relationship of irreversible myocardial injury to troponin I and creatine kinase-MB elevation after coronary artery bypass surgery: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(4): 629–31.
 47. Ioannidis JP, Karvouni E, Katritsis DG. Mortality risk conferred by small elevations of creatine kinase-MB isoenzyme after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(8): 1406–11.
 48. Croal BL, Hillis GS, Gibson PH, Façal MT, El-Shafei H, Gibson G, et al. Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation* 2006; 114(14): 1468–75.
 49. Klatte K, Chaitman BR, Theroux P, Gavard JA, Stocke K, Boyce S, et al. Increased mortality after coronary artery bypass graft surgery is associated with increased levels of postoperative creatine kinase-myocardial band isoenzyme release: results from the GUARDIAN trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(4): 1070–7.
 50. Brener SJ, Lytle BW, Schneider JP, Ellis SG, Topol EJ. Association between CK-MB elevation after percutaneous or surgical revascularization and three-year mortality. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(11): 1961–7.
 51. Chew DP, Bhatt DL, Lincoff AM, Wolski K, Topol EJ. Clinical end point definitions after percutaneous coronary intervention and their relationship to late mortality: an assessment by attributable risk. *Heart* 2006; 92(7): 945–50.
 52. Panteghini M, Cuccia C, Bonetti G, Giubbini R, Pagani F, Bonini E. Single-point cardiac troponin T at coronary care unit discharge after myocardial infarction correlates with infarct size and ejection fraction. *Clin Chem* 2002; 48(9): 1432–6.
 53. Salomaa V, Koukkunen H, Ketonen M, Immonen-Räihä P, Kärjä-Koskenkari P, Mustonen J, et al. A new definition for myocardial infarction: what difference does it make? *Eur Heart J* 2005; 26(17): 1719–25.
 54. Rager VL, Killian JM, Weston SA, Jaffe AS, Kors J, Santrach PJ, et al. Redefinition of myocardial infarction: prospective evaluation in the community. *Circulation* 2006; 114(8): 790–7.

Rad je primljen 26. XI 2007.



Tenzijski pneumotoraks u jedinicama intenzivne nege

Tension pneumothorax in intensive care units

Tatjana Vulović*, Gordana Đorđević†

Klinički centar Kragujevac, *Centar za anesteziju, Kragujevac;

†Medicinski fakultet, Kragujevac

Ključne reči:

pneumotoraks; intenzivna nega, odeljenja; dijagnoza; respiratori; barotrauma; lečenje.

Key words:

pneumothorax; intensive care units; diagnosis; ventilators, mechanical; barotrauma; therapeutics.

Uvod

Pod pneumotoraksom podrazumeva se prisustvo vazduha u pleurnom prostoru. U normalnim okolnostima pritisak vazduha u plućima veći je nego u pleurnom prostoru. Ta razlika u pritiscima dozvoljava da pluća budu stalno ispunjena vazduhom i ekspanzirana. Kod pneumotoraksa pritisak u pleurnom prostoru nadmašuje pritisak u plućnom krilu izazivajući njegov parcijalni ili kompletni kolaps, što zavisi od količine prisutnog vazduha. Bilo koje stanje koje dovodi do pneumotoraksa može biti praćeno razvojem tenzijskog pneumotoraksa¹⁻⁴.

Tenzijski pneumotoraks jedno je od najurgentnijih stanja u grudnom košu koje veoma brzo životno ugrožava bolesnika. Javlja se kod spontanog i traumatskog pneumotoraksa, kao i kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji. Nastaje kada se na mestu lezije koja je dovela do pneumotoraksa stvori valvulni mehanizam koji omogućava kretanje vazduha samo u jednom smeru, tako da vazduh ulazi u pleuralni prostor, ali ne može da ga napusti i nagomilava se u njemu. U takvoj situaciji dolazi do niza patofizioloških poremećaja i fenomena³⁻⁶.

Tenzijski pneumotoraks u jedinicama intenzivne nege relativno je česta pojava i javlja se kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji, ali i kod bolesnika koji spontano dišu. Predmet ovog rada je tenzijski pneumotoraks kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji i to zbog njegovog posebnog značaja, imajući u vidu mehanizme nastanka, brzinu kojom se razvija, težinu kliničke slike i svu ozbiljnost stanja u kome se bolesnici nalaze. Sama mehanička ventilacija, naročito ako duže traje, povećava rizik za tenzijski pneumotoraks. U tim uslovima bilo koja lezija na plućima veoma lako i brzo izaziva pneumotoraks. Razlozi za veštačku ventilaciju najčešće su razna komatozna stanja, povrede, stanja kardiorespiracijske slabosti, akutni respiracijski distress sindrom i stanja posle teških hirurških intervencija. Do pojave tenzijskog pneumo-

raksa češće dolazi kod bolesnika koji u isto vreme imaju i neko od plućnih oboljenja kao što su emfizem pluća, bronhijalna astma, plućna fibroza, hronični bronhitis, aspiracijska pneumonija, inhalacijske povrede i druga⁵⁻⁸.

Razvoj tenzijskog pneumotoraksa najčešće je posledica barotraume pluća koja dovodi do pojave ekstraalveolnog vazduha i povećanja intratorakalnog pritiska^{6,9,10}. Jedan od čestih razloga je i plasiranje centralnog venskog katetera kroz venu jugularis ili venu supklaviju u toku kojeg može doći do lezije pluća¹¹. Jedna od mogućnosti za razvoj tenzijskog pneumotoraksa je i torakocenteza kod pleurnih izliva¹².

Pod barotraumom pluća podrazumevaju se promene u plućnom parenhimu nastale dejstvom visokog pritiska vazduha kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji. U sklopu barotraume pluća dolazi i do razvoja pneumotoraksa kome prethode prekomerna distenzija i ruptura alveola zbog visokog pritiska vazduha u njima. Većina tumačenja su zasnovana na preteranoj distenziji ili izlaganju alveola visokom pritisku. Otuda stav da je alveolna distenzibilnost prethodnik barotraume, jer alveole moraju da rupturišu da bi nastao pneumotoraks^{6,13}.

Mehanizam rupture alveola, međutim, predmet je mnogih rasprava. Insistiranje samo na mehaničkom aspektu barotraume nije dovoljno da bi se objasnio tačan mehanizam povrede. Potrebno je uzeti u obzir celovitost mnogobrojnih promena na nivou alveola i kapilara izazvanih dejstvom visokog pritiska ili volumena vazduha. U tom smislu, možda bi bilo pravilnije govoriti o sindromu barotraume koji podrazumeva patofiziološke aspekte problema. Dominantno mesto zauzimaju preterana distenzija i ruptura alveola dejstvom povišenog pritiska ili volumena vazduha^{6,14-20}.

U pogledu incidencije, u literaturi su izneti veoma različiti podaci po kojima se ona kreće i do 64%. Svi ti podaci ukazuju da je barotrauma prisutna u jedinicama intenzivne nege i da zaslužuje veliku pažnju²¹⁻²⁴.

Pneumotoraks je najčešća posledica barotraume pluća. Javlja se kod više od 25% bolesnika na mehaničkoj ventilaciji i rizik raste sa trajanjem ventilacije^{23,24}. Barotrauma je neposredni uzrok smrti u 13–35% slučajeva²⁵.

Efekti barotraume mnogo su ozbiljniji kod dece i osoba iznad 40 godina života. Glavni faktori udruženi s razvojem barotraume su visok inspiracijski pritisak (iznad 40 cm H₂O), primena pozitivnog endekspiracijskog pritiska (PEEP) i veliki respiracijski volumen (*tidal* volumen). Pri plasiranju centralnog venskog katetera pneumotoraks se javlja kod 1,7% bolesnika kod plasiranja katetera u jugularnu venu i 1,5% u venu supklaviju¹¹.

Ozbiljnost stanja obavezuje sve članove tima jedinica intenzivne nege da na vreme prepoznaju njegovu pojavu i što hitnije preduzmu odgovarajuće terapijske mere. U suprotnom, tenzijski pneumotoraks vrlo brzo dovodi do smrti.

Patofiziologija

Kod tenzijskog pneumotoraksa vazduh u pleurnom prostoru biva zarobljen i njegova količina progresivno raste dovodeći do povećanja intrapleurnog pritiska. Intratorakсни pritisak prevazilazi atmosferski tako da se fiziološke posledice nastalog pneumotoraksa progresivno uvećavaju. Pluća na strani pneumotoraksa sve više kolabira i dolazi do pomeranja medijastinuma na suprotnu stranu. Ovakvo stanje može se vrlo brzo razviti dovodeći do pada krvnog pritiska, šoka i smrti.

Dve osnovne posledice tenzijskog pneumotoraksa su: progresivno smanjenje ventilacije i smanjenje venskog priliva krvi u desno srce. Ventilacija biva otežana ne samo zbog kolapsa pluća već i zbog toga što pluća na kontralateralnoj strani biva pritisnuto pomerenim medijastinuskim strukturama. Normalno, pritisak u velikim venama koje dovode krv do srca iznosi između 5 i 10 mmHg. Pritisak u pleurnom prostoru raste i dolazi do pomeranja medijastinuma. Ovo pomeranje medijastinuma može se utvrditi palpacijom traheje u jugulumu, kada se konstatuje njeno pomeranje u pravcu zdrave strane. Visok intratorakсни pritisak onemogućava efikasan dotok venske krvi u desno srce. Otuda se ovaj kliničko-patofiziološki fenomen označava kao „sindrom ekstrapekrikardijumske tamponade“. To ne treba objašnjavati navodnim kolapsom šupljih vena izazvanim visokim pritiskom. Naime, osnovna sila koja omogućava kretanje krvi iz venskog sistema u desno srce je zapravo negativan intratorakсни pritisak. Znači, dominantni razlog smanjenog dotoka venske krvi u srce upravo je povećan intratorakсни pritisak. Međutim, nastalim hemodinamskim poremećajima u izvesnoj meri doprinosi i pritisak na srce i obe šuplje vene.

Smanjeni venski priliv u srce dovodi do smanjenja *cardiac outputa* sa razvojem šoka. Ovakav šok naziva se opstrukcijski šok i karakteriše ga jako smanjenje sistolne frakcije srca sa smanjenim minutnim volumenom srca, uprkos postojanju dovoljnog intravaskularnog volumena. Nastaje usled opstrukcije i kompresije srca i velikih krvnih sudova povećanim intratoraksnim pritiskom.

Hipoksija dovodi do vazokonstrikcije što je praćeno povećanjem plućne vaskularne rezistencije i pulmonalnog

arterijskog pritiska. Usled hipoksemije nedovoljna je snabdevenost tkiva kiseonikom tako da se izaziva anaerobni metabolizam i nastaje metabolička acidoza. Sve to zajedno s padom *cardiac outputa* dovodi do srčanog zastoja i smrti. Hemodinamski indikator tenzijskog pneumotoraksa kod ventilisanih bolesnika je pad srčanog indeksa²⁶.

Kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji koji dobiju tenzijski pneumotoraks dolazi do tahikardije, hipotenzije, hipoksemije i hiperkapnije. Smrtnost se kreće od 7% kod rane, do 31% kod kasne dijagnoze¹⁰.

Izvršena merenja hemodinamskih parametara i vrednosti gasnih analiza kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji pokazuju hipoksemiju, acidozu, porast centralnog venskog pritiska, porast pritiska u plućnoj arteriji (sistolni i diastolni) i pulmonalni okluzivni pritisak, porast pritiska u desnom atriju, pad *cardiac outputa* i srčanog indeksa²⁷.

Hemodinamske promene mogu biti izazvane plućnom arterijskom vazokonstrikcijom usled alveolne hipoksije i vaskularne kompresije izazvane kompresivnim pneumotoraksom. Sistemska hipotenzija i hipoksemija mogu značajno da smanje koronarni protok krvi, snabdevenost miokarda kiseonikom i da dovedu do razvoja ishemije miokarda²⁸.

Klinička slika

Kada govorimo o kliničkoj slici tenzijskog pneumotoraksa u jedinicama intenzivne nege treba imati na umu da se radi o bolesnicima koji su na mehaničkoj ventilaciji. Težina kliničke slike varira u zavisnosti od veličine intratoraksnog pritiska. Simptomi i znaci tenzijskog pneumotoraksa mogu biti minimalni, ali, kao što je istaknuto, i ekstremno teški. Oni podrazumevaju uznemirenost bolesnika, cijanozu, tahipneju, oslabljen ili nečujan disajni šum na strani pneumotoraksa, naglašenost interkostalnih mišića kod mršavih osoba, nabreklost vena na vratu, tahikardiju, mali pulsni pritisak, hipotenziju, supkutani emfizem i pomeranje traheje na suprotnu stranu. Potkožni emfizem nekad može zahvatiti čitav grudni koš, vrat i lice i spustiti se sve do skrotuma. Kod povredjenih sa hipovolemijskim šokom nabreklost vena vrata može biti odsutna⁴.

Rani znaci tenzijskog pneumotoraksa su oslabljen ili odsutan disajni šum na strani pneumotoraksa, tahikardija i uznemirenost bolesnika ako nije u komi ili sediran. U slučaju progresije tenzijskog pneumotoraksa uvećava se tahikardija, dolazi do pada tenzije, javljaju se potkožni emfizem i znaci respiracijske insuficijencije (pad saturacije hemoglobina i parcijalnog pritiska kiseonika u arterijskoj krvi). Daljim razvojem povećava se potkožni emfizem, vene na vratu su nabrekle, dolazi do pomeranja traheje, produbljenja znakova akutne hipoksije, cijanoze, smanjenja pulsnoeg pritiska uz ispoljavanje drugih znakova rastućeg šoka⁴.

Kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji lekar može posumnjati na pojavu tenzijskog pneumotoraksa kada je zbog povećanog intratoraksnog pritiska potrebno uduvavanje vazduha pod većim pritiskom da bi mu se dao isti respiracijski volumen. Pad ekspiracijskog volumena usled gubitka vazduha u pleurni prostor i porast endekspiracijskog pritiska, čak i kada se isključi PEEP, takođe su veoma ubedljivi znaci ten-

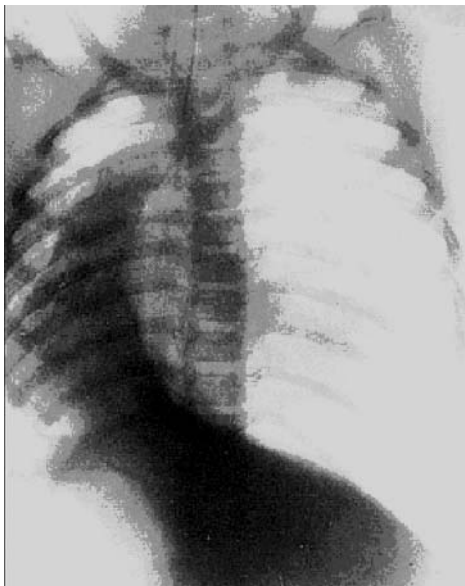
zijskog pneumotoraksa. Ponekada, do razvoja tenzijskog pneumotoraksa dolazi kasnije, nekoliko sati ili dana od nastanka inicijalnog inzulta. U tim slučajevima dijagnoza se može utvrditi samo kod bolesnika koji su ventilisani pod pozitivnim pritiskom.

Dijagnostika

Najvažnije za dijagnostiku tenzijskog pneumotoraksa je pomisao da do njega može doći kod bolesnika koji su na mehaničkoj ventilaciji. Drugim rečima, kod bolesnika koji su ventilisani pod pozitivnim pritiskom, u slučaju pojave bilo kakvog poremećaja treba obavezno posumnjati na tenzijski pneumotoraks i preduzeti sve mere da se on potvrdi ili isključi. Kod tenzijskog pneumotoraksa dijagnostika se utvrđuje na osnovu kliničke slike, radiografskog nalaza, gasnih analiza arterijske krvi i ostalih podataka koje nam nudi monitoring. Gasne analize pokazuju različite stepene hipoksemije, hiperkapnije i acidoze.

Problem dijagnostike tenzijskog pneumotoraksa u jedinicama intenzivne nege ne bi smeo da postoji. Dominantnu ulogu u dijagnostici ima, pre svega, klinička slika i aktivno praćenje bolesnika. Ovo se posebno odnosi na teške forme tenzijskog pneumotoraksa, kada nema dovoljno vremena za ostale dijagnostičke postupke. U takvim slučajevima bila bi velika greška insistirati na radiografiji grudnog koša, jer bi to značilo gubitak dragocenog vremena. Odsustvo disajnog šuma nad jednim hemitoraksom, uz ostale pomenute znake, ukazuje na tenzijski pneumotoraks i odmah treba preduzeti odgovarajuće lečenje^{4,6}.

Kod blažih formi tenzijskog pneumotoraksa, kada stanje bolesnika nije kritično, na raspolaganju je dovoljno vremena da se uradi radiografija grudnog koša (slika 1), pa čak i



Sl. 1 – Tenzijski pneumotoraks levo: kompletan kolaps levog pluća, velika kolekcija vazduha u levom pleurnom prostoru, pomeranje medijastinuma u desnu stranu, izrazita kompresija na desno plućno krilo, spuštena leva hemidijafragma i prošireni međurebarni prostori s leve strane. Vidi se endotrahejna tuba.

komputerizovana tomografija (slika 2) i one će pokazati kolaps pluća s jedne strane, pomeranje medijastinuma na suprotnu stranu, spuštanje istostrane hemidijafragme naniže i prisustvo medijastinumske emfizema. Radiografija je značajna za blagovremenu dijagnostiku tenzijskog pneumotoraksa i treba relativno često raditi radiografiju grudnog koša kod bolesnika kod kojih postoji povećan rizik od pneumotoraksa (povrede grudnog koša, plućna oboljenja, plasiranje centralnog venskog katetera). Veoma je značajno uvođenje portabilne digitalne radiografije²⁹.



Sl. 2 – Kompjuterizovana tomografija grudnog koša: kolaps pluća levo, pomeranje medijastinuma u desnu stranu i kompresija na desno plućno krilo

Lečenje

Zbrinjavanje bolesnika sa tenzijskim pneumotoraksom podrazumeva smanjenje pritiska u pleurnom prostoru, odnosno njegovu što bržu dekompresiju. U tim slučajevima najbolje rešenje je drenaža grudnog koša. Međutim, dok se čeka na tu intervenciju, ma koliko da je kratko to čekanje, potrebno je odmah izvršiti punkciju pleurnog prostora iglom za punkciju ili običnom iglom (jednom ili sa više njih) kroz II ili III međurebarni prostor u medioklavikulnoj liniji. Tim postupkom se „zatvoreni pneumotoraks pretvara u otvoreni“. Otvoreni pneumotoraks nastao na ovaj način neće u značajnoj meri ugroziti ventilaciju, ali će stvoriti uslove da se pripremi drenaža. Potrebno je voditi računa da se u toku punkcije ne povrede međurebarni krvni sudovi koji su na donjoj ivici rebra. U toku te intervencije čuje se kako vazduh izlazi pod pritiskom, a klinički znaci i parametri monitoringa počinju da se popravljaju. Ova intervencija predstavlja meru prve pomoći i od izvanrednog je značaja.

Nakon toga izvrši se torakalna drenaža u visini IV ili V međurebarnog prostora na prednjoj ili srednjoj aksilarnoj liniji. Drenaža predstavlja definitivnu meru koja sanira tenzijski pneumotoraks nastao u navedenim stanjima i uslovima. Posle drenaže obavezno se mora uraditi radiografija pluća da bi se ustanovio stepen reekspanzije pluća, vraćanje medijastinuma u normalan položaj i pozicija drena^{4,30}. Prvi korak u ponovnoj proceni stanja povređenog je potvrđivanje lokacije endotrahejnog tubusa, proveru da nema knikovanja i kom-

presije, odnosno provera da tubus slučajno nije pomeren u jedan od glavnih bronha. Vrlo retko dolazi do razvoja obostanog tenzijskog pneumotoraksa, ali treba misliti i na takvu mogućnost.

Zaključak

Najčešći uzrok pneumotoraksa u jedinicama intenzivne nege je barotrauma. Pojava, rana dijagnostika i brzo i efikas-

no lečenje tenzijskog pneumotoraksa kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji predstavljaju i veliki izazov. Kod bolesnika koji su ventilisani pod pozitivnim pritiskom, u slučaju pojave bilo kakvog poremećaja treba obavezno posumnjati na tenzijski pneumotoraks i preduzeti sve mere da se on potvrdi ili isključi. Kasno utvrđena dijagnoza tenzijskog pneumotoraksa i neblagovremeno sprovedeno adekvatno lečenje predstavljaju veliki rizik od smrtnog ishoda.

L I T E R A T U R A

- Murray J, Nadel J. Textbook of respiratory medicine. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000.
- Marx J, Hockberger R, Walls R. Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. 5th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
- Leigh-Smith S, Harris T. Tension pneumothorax – time for a rethink? Emerg Med J 2005; 22(1): 8–16.
- Stanić V, Đorđević I, Vulović T, Gmijović D. Thoracic drainage (monograph). Niš: Medicinski fakultet; 2007. (Serbian)
- Vulović T. Estimation of the specificity of prognostic parameters for successful giving up mechanical ventilation support [dissertation]. Kragujevac: School of Medicine; 2006. (Serbian)
- Vulović T, Stanić V, Slavković Z. Pulmonary barotrauma. Vojnosanit Pregl 2006; 63(9): 827–30. (Serbian)
- Vulović T, Đorđević G. Pathophysiology of the lung inhalation injuries. Vojnosanit Pregl 2007; 64(2): 145–50. (Serbian)
- Chen KY, Jerng JS, Liao WY, Ding LW, Kuo LC, Wang JY, et al. Pneumothorax in the ICU: patient outcomes and prognostic factors. Chest 2002; 122(2): 678–83.
- Haake R, Schlichtig R, Ulstad DR, Henschen RR. Barotrauma. Pathophysiology, risk factors, and prevention. Chest 1987; 91(4): 608–13.
- Steier M, Ching N, Roberts EB, Nealon TF Jr. Pneumothorax complicating continuous ventilatory support. J Thorac Cardiovasc Surg 1974; 67(1): 17–23.
- Ayas NT, Norena M, Wong H, Chittock D, Dodek PM. Pneumothorax after insertion of central venous catheters in the intensive care unit: association with month of year and week of month. Qual Saf Health Care 2007; 16(4): 252–5.
- Wilson MM, Irwin RS. Thoracentesis in medical ICU patients: When is "safe" really "safe enough"? J Intensive Care Med 1998; 13(3): 109–11.
- Diakun TA. Carbon dioxide embolism: successful resuscitation with cardiopulmonary bypass. Anesthesiology 1991; 74(6): 1151–3.
- Alpan G, Goder K, Glick B, Peleg O, Avital A, Eyal F. Pneumopericardium during continuous positive airway pressure in respiratory distress syndrome. Crit Care Med 1984; 12(12): 1080–1.
- Tsumo K, Prato P, Kolobov T. Acute lung injury from mechanical ventilation at moderately high airway pressures. J Appl Physiol 1990; 69(3): 956–61.
- Peery KJ, Hernandez LA, Moise AA, Parker JC. Barotrauma and microvascular injury in lungs of nonadult rabbits: effect of ventilation pattern. Crit Care Med 1990; 18(6): 634–7.
- Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. Am Rev Respir Dis 1988; 137(5): 1159–64.
- Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. Am Rev Respir Dis 1987; 136(3): 730–6.
- Parker JC, Hernandez LA, Peery KJ. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. Crit Care Med 1993; 21(1): 131–43.
- Clevenger FW, Acosta JA, Osler TM, Demarest GB, Fry DE. Barotrauma associated with high-frequency jet ventilation for hypoxic salvage. Arch Surg 1990; 125(12): 1542–5.
- Macklin MT, Macklin CC. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory diseases and other conditions: an interpretation of the clinical deterioration in light of the laboratory experiment. Medicine 1944; 23: 281–358.
- Bronn DL, Kirby RR. Pulmonary barotrauma. In: Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR, editors. Critical Care. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 1959–68.
- Petersen GW, Baier H. Incidence of pulmonary barotrauma in a medical ICU. Crit Care Med 1983; 11(2): 67–9.
- Cullen DJ, Caldera DL. The incidence of ventilator-induced pulmonary barotrauma in critically ill patients. Anesthesiology 1979; 50(3): 185–90.
- Mathru M, Rao TL, Venus B. Ventilator-induced barotrauma in controlled mechanical ventilation versus intermittent mandatory ventilation. Crit Care Med 1983; 11(5): 359–61.
- Beards SC, Lipman J. Decreased cardiac index as an indicator of tension pneumothorax in the ventilated patient. Anaesthesia 1994; 49(2): 137–41.
- Yu PY, Lee LW. Pulmonary artery pressures with tension pneumothorax. Can J Anaesth 1990; 37(5): 584–6.
- Connolly JP. Hemodynamic measurements during a tension pneumothorax. Crit Care Med 1993; 21(2): 294–6.
- Trotman-Dickenson B. Radiology in the intensive care unit (part 2). J Intensive Care Med 2003; 18(5): 239–52.
- Đorđević I, Stanić V, Nestorović M, Vulović T. Failures and complications of thoracic drainage. Vojnosanit Pregl 2006; 63(2): 137–42. (Serbian)

Rad je primljen 14. XI 2007.



Dijareja izazvana *Clostridium difficile* kod bolesnika sa postoperativnim suphepatičnim apscesom

Diarrhoea caused by *Clostridium difficile* in patients with postoperative subhepatic abscess

Predrag Stojanović, Branislava Kocić

Medicinski fakultet, Institut za javno zdravlje, Niš

Apstrakt

Uvod. Toksigeni sojevi *Clostridium difficile* u najvećem broju slučajeva prouzrokuju oboljenja intestinalnog trakta kod hospitalizovanih bolesnika. Dugo se smatralo da *Clostridium difficile* proizvodi oba tipa toksina (A+/B+ soj), međutim, istraživanja sprovedena tokom poslednjih desetak godina ukazuju na postojanje i klinički značajnih sojeva koji luče samo toksin B, tj. toksin A negativni / toksin B pozitivni (A-/B+ soj) *Clostridium difficile*. **Prikaz bolesnika.** Prikazan je bolesnik primljen u Kliniku za hiruriju Kliničkog centra u Nišu zbog prisustva kalkulusa u duktusu holecistusa. Nakon 24 časa od hirurške intervencije uklanjanja kalkulusa, kod bolesnika su se javili znaci infekcije prostora operativnog mesta. Tokom lečenja infekcije, bolesniku su davani različiti antibiotici (cefuroksim, ciprofloksacin, vankomicin, imipenem). Nakon postavljanja etiološke mikrobiološke dijagnoze i primene antibiotika prema rezultatima antibiograma znaci infekcije prostora operativnog mesta su se povlačili, ali su se javili bolovi u trbuhu i tečne stolice sa primesama krvi (do 17 dnevno). Mikrobiološkim pregledom kultivisan je *Clostridium difficile* i utvrđeno je prisustvo toksina B u uzorcima stolice. Bolesnik je premešten na Kliniku za infektivne bolesti i odmah je primenjena terapija metronidazolom. Supstitucijskom terapijom nadoknađeni su tečnost i elektroliti. Bolesnik se nakon terapije u trajanju od osam dana osećao bolje, a dijareja je prestala desetog dana primene terapije. **Zaključak.** Prikazani bolesnik potvrđuje da su toksigeni sojevi *Clostridium difficile* prisutni i u našoj zemlji, te se u diferencijalnoj etiološkoj dijagnozi dijarejnog sindroma mora uzeti u razmatranje i ova bakterijska vrsta. S obzirom da mogu izazvati teške oblike oboljenja, obavezno je utvrđivanje prisustva pojedinih toksina *Clostridium difficile* u uzorcima stolice bolesnika i/ili produkcije pojedinih toksina u tečnim kulturama izolata, kako ne bi došlo do previda prisustva sojeva koji proizvode samo toksin B.

Ključne reči:

clostridium difficile; infekcija, clostridium; znaci i simptomi; dijagnoza; lečenje lekovima; lečenje, ishod; jetra, apsces; postoperativne komplikacije.

Abstract

Background. Toxigenic strains of *Clostridium difficile* in the majority of cases cause disease of the intestinal tract of hospitalized patients. For a long time, *Clostridium difficile* was considered to produce both types of toxins (A+/B+ strain), however, the investigations conducted in the last ten years point to the existence of clinically significant isolates which produce only toxin B, i. e. toxin A negative / toxin B positive (A-/B+ strain) *Clostridium difficile*. **Case report.** We presented the case of a patient admitted to the Surgery Clinic, Clinical Center Nis due to the presence of calculus in the ductus choledochus. Twenty-four hours after the surgical intervention for calculus removal, the first signs of the operative wound infection began to appear. In the course of infection treatment, different antibiotics were administered (cefuroxime, ciprofloxacin, vancomycin, imipenem). After making etiological microbiological diagnosis and application of antibiotics according to antibiogram results, the signs of the operative wound infection began to withdraw, but the patient reported the abdominal pain and liquid stools with traces of blood (up to 17 stools per day). By microbiological examination, *Clostridium difficile* was cultivated and the presence of toxin B was detected in the stool samples. The patient was sent to the Clinic for Infectious Diseases, where the causal therapy of metronidazole was administered. Liquid and electrolytes were made up by substitution therapy. After the eight-day-treatment, the patient felt much better, and diarrheas stopped on the 10th day of the therapy application. **Conclusion.** Our results have shown that toxigenic strains *Clostridium difficile* are present in our country so this bacterium sort have to be considered in differential causal diagnosis of diarrhoea syndrom. Considering that it can cause difficult form of the disease, it is an obligation to establish the presence of some toxins of *Clostridium difficile* in stool samples of patients and/or production of some toxins in liquid culture of isolates to provide data for the presence of strains which produce only toxin B.

Key words:

clostridium difficile; clostridium infections; signs and symptoms; diagnosis drug therapy; treatment outcome; liver abscess; postoperative complications.

Uvod

Clostridium difficile je anaerobna gram-pozitivna, spirogena bakterija prisutna u zemljištu i intestinalnom traktu životinja, zdrave dece i odraslih ljudi. Spore ove bakterijske vrste mogu se naći i na različitim površinama i predmetima koji se koriste u svakodnevnom životu i radu¹. Sojevi *C. difficile* koji proizvode toksine u najvećem broju slučajeva prouzrokuju oboljenja intestinalnog trakta hospitalizovanih bolesnika. Bolest se obično javlja nakon davanja antibiotika u cilju lečenja infekcije izazvane nekom drugom bakterijskom vrstom. Davanje antibiotika izaziva promenu normalnog odnosa bakterija koje naseljavaju digestivni trakt što omogućava *C. difficile* da proliferiše i kolonizuje sluzokožu intestinalnog trakta. Nakon kolonizacije toksigeni sojevi *C. difficile* mogu lučiti dva egzotoksina, enterotoksin (toksin A) i citotoksin (toksin B), koji prouzrokuju dijareju i kolitis. Dugo se smatralo da toksigeni sojevi *C. difficile* proizvode oba toksina (A+/B+ soj), međutim, istraživanja sprovedena tokom poslednjih deset godina ukazuju na postojanje i klinički značajnih sojeva koji luče samo toksin B (toksin A negativni / toksin B pozitivni (A-/B+ soj) *C. difficile*)².

Toksigeni sojevi *C. difficile* mogu se naći i u crevima zdravih osoba, ne izazivajući nikakve smetnje (asimptomatska kolonizacija), ali kod osoba sa prisutnim faktorima rizika mogu izazvati dijareju različite težine do, po život opasnog, pseudomembranoznog kolitisa. Oboljenja koja izaziva poznata su kao bolesti povezane sa prisustvom *C. difficile* (*Clostridium difficile associated disease* – CDAD). Tipični simptomi CDAD su abdominalni bolovi i grčevi, profuzna dijareja (sluzava, prljavo-zelenkasta, tečna stolica neprijatnog mirisa) i povišena telesna temperatura uz prisutnu leukocitozu³.

Spore toksigenih sojeva *C. difficile* najčešće se prenose u bolnicama preko kontaminiranih površina prostorija, predmeta i ruku medicinskog osoblja, što može dovesti do pojave oboljenja kod bolesnika sa teškim osnovnim oboljenjem i utvrđenim pratećim infekcijama zbog kojih se daju antibiotici⁴. Oboljenja se obično javljaju sporadično, ali ova bakterijska vrsta može izazvati i epidemije kod bolesnika smeštenih u sobama intenzivne nege⁵.

Epidemiološka istraživanja pokazala su da primena antibiotika, imunosupresivne, citostatske i zračne radioterapije, kao i hospitalizacija duža od 10 dana, primena invazivnih gastrointestinalnih procedura, hirurške intervencije u abdomenu, davanje klizmi i starost osobe (> 65 godina) predstavljaju faktore rizika od nastanka oboljenja izazvanih toksigenim sojevima *C. difficile*⁵. Istraživanja Bartletta⁶ krajem osamdesetih godina prošlog veka ukazala su da CDAD najčešće nastaje nakon davanja antibiotika i to klindamicina, penicilina proširenog spektra dejstva i cefalosporina. Analizirajući rezultate istraživanja sprovedenih tokom devedesetih godina prošlog veka Barbut i Petit⁷ zapažaju da su skoro sve vrste antibiotika, osim intravenski datih aminoglikozida, dovele do nastanka bar jednog slučaja CDAD. Takođe, ukazuju da su najčešće davani antibiotici iz grupa linkozamina (klindamicin), penicilina proširenog spektra dejstva i cefalosporina. Tokom poslednjih osam godina, menja se zastupljenost pojedinih grupa antibiotika koji su davani pre nastanka CDAD.

Kuijper i sar.⁸ u svojim istraživanjima navode da su pre nastanka CDAD, bolesnicima najčešće davani antibiotici iz grupa cefalosporina (44,8%), penicilina (39,8%), fluorohinolona (13,3%), aminoglikozida (10,4%), makrolida (8,1%), karbapenema (7%) i klindamicin (8,9%). Slične rezultate su objavili i Vesta sa sar.⁹: cefalosporini (51%), fluorohinoloni (36%), penicilini (33%), aminoglikozidi (19%), makrolidi (8%), karbapenemi (6%) i trimetoprim sulfametoksazol (4%). Antibiotici su pre nastanka CDAD najčešće davani u kombinaciji dva ili više. Tokom ovih istraživanja uočeno je da su najčešće davani sledeći antibiotici: ceftriakson, ceftazidim, cefepim, ciprofloksacin, cefoksitin, cefuroksim, levofloksacin, vankomicin, klindamicin, imipenem, piperacilintazobaktam, gentamicin, eritromicin i ampicilin. U malom broju slučajeva davani su antibiotici iz grupe tetraciklina (tetraciklin, doksiciklin), nafcilin, neomicin i tobramicin^{8,9}.

Tokom poslednjih deset godina incidencija CDAD u razvijenim zemljama u stalnom je porastu, a A-/B+ sojevi procentno su sve više zastupljeni u odnosu na ukupan broj toksigenih izolata *C. difficile*¹⁰. U našoj zemlji, prema dostupnim podacima iz literature, do sada nisu rađene studije o zastupljenosti i značaju *C. difficile* kao izazivača dijareje.

S obzirom da se u malom broju bolnica Srbije vrši dijagnostika *C. difficile* i toksina koje luči, potrebno je ukazati na pojavu oboljenja povezanih sa ovom bakterijskom vrstom, a posebno na oboljenja izazvana A-/B+ sojevima *C. difficile*.

Prikaz bolesnika

Bolesnik, star 76 godina, primljen je u Kliniku za hirurgiju Kliničkog centra Niš, 31. 01. 2007. god, zbog jakih bolova pod desnim rebarnim lukom, supfebrilnosti i simptoma i znaka opstruktivnog ikterusa. Tri godine ranije kod njega je urađena holecistektomija zbog kalkuloze žučne kese. Na prijemu, bolesnik je bio ikteričan, supfebrilan (T = 37,6 °C), lošeg opšteg stanja, sa urednim nalazom na plućima, srcu, normalne tenzije, bez hepatosplenomegalije, a postojala je bolna osetljivost na palpaciju pod desnim rebarnim lukom. Ostali fizikalni nalazi bili su u granicama normale. U laboratorijskim nalazima SE bila je 45 u 1. satu, Le 10,8 × 10⁹/l (neutrofili 69,8%), bilirubin 357 mmol/l (direktni bilirubin 263 mmol/l), SGOT 75 U/l, SGPT 80 U/l, alkalna fosfataza 400 mmol/l, gama GT 295 mmol/l i holesterol 8,3 mmol/l. Ostali biohemijski parametri bili su u granicama normale. Ultrazvučnim pregledom abdomena registrovano je proširenje intra- i ekstrahepatičnih žučnih puteva, a endoskopskom retrogradnom holangiopankreatografijom (ERCP) postavljena je dijagnoza holedoholitijaze. Tokom perioda prijema i dijagnostičke obrade bolesniku nisu davani antibiotici.

Nakon preoperativne pripreme (uključujući i primenu duboke klizme) dana 2.02.2007. god. učinjena je hirurška intervencija uklanjanja kalkulusa. Već sledećeg dana bolesnik je postao visokofebrilan (T = 39,3 °C), uz znake infekcije prostora operativnog mesta, a laboratorijske analize pokazale su leukocitozu (Le = 15,8 × 10⁹/l, neutrofili 85,9%). Odmah je započeta parenteralna antibiotska terapija cefuroksimom u dozi od 4,5 g dnevno, intravenski, a od 7.02. nastavljena je ciprofloksacinom (400 mg dnevno, intravenski) i vankomici-

nom (2 g dnevno, intravenski). Kultura gnoja ostala je sterilna, mada su u direktnom mikroskopskom preparatu uočene gram-pozitivne koke i gram-negativni bacili.

Postavljena je dijagnoza suphepatičnog apscesa, a iz ponovljene kulture nakon urađene incizije izolovan je *Acinetobacter sp.* Zbog pogoršanja opšteg stanja, 14. dana febrilnosti kod bolesnika u terapiju je uključen imipenem u dozi od 4 grama dnevno (intravenski) prema antibiogramu. Tokom davanja imipenema bolesnik se oporavio, prestalo je curenje iz drena i došlo je do smanjenja broja leukocita u krvi ($Le = 10,8 \times 10^9/l$, neutrofili 70,8%), pa se 25.02. prestalo sa primenom imipenema. Međutim, 27.02. bolesnik se žalio na nelagodnost u trbuhu i retke stolice. Istog dana, konsultativnim pregledom od strane gastroenterologa, propisan je loperamid-hidrochlorid (1 tableta od 2 mg posle svake stolice). Nakon dvodnevne primene loperamida bolesnik je dobio profuzne tečne stolice sa oskudnim primesama krvi (do 17 dnevno). Njegovo opšte stanje naglo se pogoršalo sa skokom telesne temperature ($39,6^\circ C$), javili su se simptomi i znaci dehidracije (uznemirenost, žeđ, otežan govor, suv i obložen jezik zbrisanih papila), a bolesnik se žalio i na slabost mišića, parestezije i grčeve. Laboratorijske analize pokazale su leukocitozu ($Le = 18,1 \times 10^9/l$, neutrofili 90,2%), blagu hiponatremiju ($Na = 122 \text{ mmol/l}$) i hipokalijemiju ($K = 2,8 \text{ mmol/l}$). Odmah se započelo sa davanjem probiotika ($3 \times 2 \text{ cap. Linex}$, dnevno, *per os*) i nadoknadom tečnosti i elektrolita (sol. NaCl 1 000 ml i sol. KCl 1 mg/kg telesne mase dnevno) uz kontrolu koncentracije natrijuma i kalijuma u serumu. Tokom naredna tri dana stanje bolesnika neznatno se poboljšalo, a laboratorijske analize 5.03. pokazale su leukocitozu ($Le = 16,9 \times 10^9/l$, neutrofili 88,6%), blagu hiponatremiju ($Na^+ = 127 \text{ mmol/l}$) i hipokalijemiju ($K^+ = 3,9 \text{ mmol/l}$).

Od bolesnika su uzorkovane tri stolice 2.03.2007. i poslate na mikrobiološki pregled. U tri različita uzorka stolice dokazano je prisustvo antigena i toksina B, a iz dva su izolovane kolonije *C. difficile*.

Bolesnik je premešten u Kliniku za infektivne bolesti nakon dobijanja mikrobiološkog nalaza 6.03.2007. god. radi daljeg lečenja. Terapija je započeta istog dana davanjem metronidazola (1 200 mg, dnevno, *per os*), probiotika ($3 \times 2 \text{ cap. Linex}$, dnevno, *per os*) i sol. NaCl (1 000 ml, dnevno). Metronidazol je od 7.03. davan intravenski (sol. Orvagil, 1 gr dnevno). Petog dana primene metronidazola bolesnik je imao osam tečnih stolica, a potom se njegove opšte stanje vidno poboljšalo do 15.03. kada je imao jednu poluformiranu stolicu, a laboratorijske analize pokazale su leukocitozu od $11,5 \times 10^9/l$ (neutrofili 73,7%) i normalizovanje vrednosti koncentracije elektrolita. Dva dana kasnije, 17.03, prekinulo se sa davanjem metronidazola i rastvora NaCl, a terapija je nastavljena davanjem probiotika. Bolesnik je otpušten kući nakon 16 dana provedenih na Klinici za infektivne bolesti.

Laboratorijske mikrobiološke metode

Odmah po dopremanju stolice u laboratoriju, uzorak je direktno zasejan na hranjive podloge za kultivisanje enterobakterija i selektivni CCF (cykloserin, cefoxitin, fruktoza) agar (Biomedics, Espana) za kultivisanje *C. difficile*.

Potom, CCF agar je inkubiran u anaerobnim uslovima, 48 h na $37^\circ C$. Biohemijska identifikacija izolata *C. difficile* vršena je *Analytical Profile Index* (API) sistemom za anaerobne bakterije (BioMerieux, France). Utvrđivanje prisustva antigena *C. difficile* u stolici rađeno je Culturete CDT Latex Rapid Kit testom (BectonDickinson, USA).

Utvrđivanje prisustva toksina *C. difficile* u stolici i poraslim identifikovanim kolonijama *C. difficile* rađeno je Elisa-Ridascreen *Clostridium difficile* Toxin A/B testom (R-Biopharm AG, Germany), koji sadrži antitela prema toksinu A i toksinu B.

Utvrđivanje prisustva toksina A u stolici i poraslim identifikovanim kolonijama *C. difficile* rađeno je ColorPAC Toxin A testom (BectonDickinson, USA).

Porasle i identifikovane kolonije *C. difficile* su supkultivisane u tioglikolatnom bujonu u anaerobnim uslovima tokom 4 dana. Nakon inkubacije tečna kultura *C. difficile* je centrifugirana na 3 000 obrtaja tokom 15 minuta. Za određivanje prisustva toksina u supernatantu korišćeni su napred navedeni testovi. Isti postupak primenjen je na tečne kulture referentnih sojeva A-/B+ ATCC₉₆₈₉ i A+/B+ATCC₄₃₅₉₃ *C. difficile* kultivisanih u tioglikolatnom bujonu u anaerobnim uslovima tokom 4 dana.

Nalaz mikrobiološkog pregleda

U tri uzorka stolice primenom Elisa-Ridascreen *Clostridium difficile* Toxin A/B testom utvrđeno je prisustvo toksina. Takođe, uzorci stolice su pregledani ColorPAC Toxin A testom i ni u jednom uzorku nije utvrđeno prisustvo toksina A.

Istim testovima pregledan je i supernatant dve tečne kulture *C. difficile* i dobijen je pozitivan nalaz Elisa-Ridascreen *Clostridium difficile* Toxin A/B testom, dok je ColorPAC Toxin A testom dobijen negativan nalaz. Istovetan nalaz dobijen je i sa tačnom kulturom referentnog soja A-/B+ ATCC₉₆₈₉ *C. difficile*.

Pregledom tačne kulture referentnog soja A+/B+ ATCC₄₃₅₉₃ *C. difficile* dobijen je pozitivan nalaz Elisa-ridascreen *Clostridium difficile* Toxin A/B i ColorPAC Toxin A testom.

Diskusija

Danas je poznato da je primarni uslov za ispoljavanje patogenosti toksigenih sojeva *C. difficile* promena normalnog odnosa bakterija kolonizatora digestivnog trakta koji predstavlja barijeru umnožavanju patogenih mikroorganizama. Prema podacima do sada objavljenih istraživanja 70–90% oboljenja izazvanih *C. difficile* nastaju nakon davanja antibiotika. Upotreba antibiotika u velikom broju slučajeva ima za posledicu ubijanje bakterija normalne flore digestivnog trakta, što potvrđuju i istraživanja Bignardija¹¹. Kod prikazanog bolesnika tokom lečenja infekcije operativnog mesta naizmenično su davani različiti perenteralni antibiotici (cefuroksim, ciprofloksacin, vankomicin i imipenem). Antibakterijski spektar danih antibiotika obuhvata gram-pozitivne koke, gram-negativne bacile i mnoge anaerobne bakterije normalne flore digestivnog trakta¹². S obzirom da imipenem ima najširi antibakterijski spektar među do sada poznatim

antibioticima i da se u pogledu aktivnosti protiv anaerobnih bakterija može meriti i sa klindamicinom njegovo davanje u kombinaciji sa tri predhodno navedena antibiotika najverovatnije je imalo velike posledice za normalnu floru intestinalnog trakta, što je verovatno i dovelo do nastanka CDAD. U prilog ovoj tvrdnji govore i rezultati istraživanja Changela i sar.¹³ koje je obuhvatilo 150 bolesnika sa CDAD i 300 bolesnika kontrolne grupe iz iste bolnice koji tokom hospitalizacije nisu imali dijareju. Analizirajući pojedine vrste antibiotika koji su davani bolesnicima kao signifikantni faktori rizika ($p < 0,001$) za nastanak CDAD utvrđeni su: imipenem, vankomicin (dat intravenski), piperacilin-tazobaktam, levofloksacin, ceftriakson, ceftazidim, cefepim i klindamicin. Takođe, za druge antibiotike utvrđeno je ($p < 0,01$) da su značajni faktori rizika (vankomicin dat oralno, piperacilin, ciprofloksacin, cefoksitin, cefuroksim, gentamicin, eritromicin i ampicilin). Istraživanja Changela i sar.¹³ ukazuju da je svaki antibiotik koji je davan prikazanom bolesniku sam za sebe faktor rizika od nastanka CDAD. Iz tog razloga, teško je utvrditi njihovu pojedinačnu ulogu, ali na značaj imipenema ukazuje i sam proizvođač, koji u uputstvu primene navodi da kao neželjeno dejstvo može nastati dijareja i pseudomembranozni kolitis.

Faktori rizika od nastanka CDAD prepoznati su u epidemiološkim studijama. Osim davanja antibiotika, starost bolesnika (80% bolesnika stariji su od 65 godina), teška osnovna bolest (maligne i hronične renalne bolesti), hirurške intervencije u abdomenu, primena invazivnih gastrointestinalnih procedura (npr. nazogastrična intubacija) i klizme faktori su rizika signifikantno povezani sa nastankom CDAD^{14,15}. Podaci epidemioloških istraživanja ukazuju da se infekcije *C. difficile* češće javljaju kod bolesnika koji su hospitalizovani duže od 10 dana¹⁶ što se povezuje sa produženom izloženošću *C. difficile*. Zanimljivo je da faktor rizika može biti i primena antibiotika prema kojem je *C. difficile* osetljiv *in vitro* (npr. vankomicin). Ovaj paradoks još uvek je nerazjašnjen, ali se pretpostavlja da je proliferacija *C. difficile* iz perzistirajućih spora brža, što dovodi do njegove dominacije prilikom obnavljanja flore kolona¹⁷. Kombinacija antibiotika ili dugotrajna primena povećavaju rizik od nastanka bolesti. Kod prikazanog bolesnika postojali su skoro svi poznati faktori rizika od nastanka CDAD (godine starosti, invazivna gastroenterološka procedura, primena klizme, abdominalna hirurška intervencija, dugotrajna hospitalizacija i dugotrajna primena antibiotika).

Mehanizmi naseljavanja, održavanja i prenosa toksigenih sojeva *C. difficile* su složeni i nisu do kraja razjašnjeni. Epidemiološka istraživanja ukazuju da se toksigeni sojevi (među njima i A-/B+) *C. difficile* održavaju u intestinalnom traktu ljudi i bolničkim sredinama. Nosilaštvo toksigenih sojeva veoma je nisko (0,2–0,9% ljudi) tako da je kolonizacija iz već prisutnih spora u digestivnom traktu relativno retka^{1,2}. Najverovatniji način nastanka CDAD kod hospitalizovanih bolesnika je unos spora koje u bolničkoj sredini mogu perzistirati mesecima predstavljajući stalnu opasnost od nastanka CDAD¹⁸. Spore u bolnicama potiču iz digestivnog trakta bolesnika sa asimptomatskim nosilaštvom i bolesnika sa CDAD, pri čemu se mogu održati i više meseci na različ-

itim površinama i predmetima (pod, nameštaj, medicinska oprema itd.)¹⁹. Spore, ali i vegetativni oblici *C. difficile*, najčešće se prenose sa kontaminiranih površina i predmeta na bolesnika preko prljavih ruku medicinskog osoblja⁴. Prenos olakšava i otpornost spora na većinu upotrebljivanih dezinficijensa i antiseptika. Pojedina istraživanja ukazuju da je moguć i direktan unos *C. difficile* u digestivni trakt kontaminiranim predmetima (npr. termometar)²⁰. U slučaju prikazanog bolesnika, iz razloga nepostojanja epidemioloških istraživanja prisustva pojedinih toksigenih sojeva *C. difficile* u Kliničkom centru Niš, nismo mogli utvrditi da li se radi o unosu spora iz okoline bolesnika ili o asimptomatskom nosilaštvu koje je pod uticajem faktora rizika preraslilo u CDAD. Za validno utvrđivanje izvora nastanka CDAD i puta prenosa spora *C. difficile* potrebno je pregledati stolicu bolesnika na prijemu u bolnicu, ali i briseve bolničkih površina, predmeta, aparata kao i ruku medicinskog osoblja.

Rezultati do sada objavljenih istraživanja potvrđuju da A-/B+ sojevi *C. difficile* izazivaju sporadične i epidemijske slučajeve infekcije intestinalnog trakta. Prvi podaci potiču iz prve polovine 1998. godine. Predstavili su ih al-Barrak i sar.²¹, kroz prikaz 16 slučajeva infekcije izazvane *C. difficile*. Kod 19% bolesnika javio se rekurentni oblik CDAD, a dva bolesnika su umrla. Krajem 1998. god. u Holandiji su opisana 24 slučaja infekcije izazvane A-/B+ sojem *C. difficile*. Stopa rekurentnog oblika bolesti bila je 13% pri čemu se kod sedam bolesnika javio težak oblik CDAD, a kod jednog bolesnika bolest je imala smrtni ishod²². Tokom 2001. godine, iz uzoraka stolice deset onkoloških bolesnika bolnice u Japanu kultivisan je identičan soj A-/B+ *C. difficile*²³. Podaci istraživanja sprovedenog u Dublinu ukazuju na epidemiju kod 73 bolesnika izazvanu A-/B+ sojem *C. difficile*¹⁰. Pregledom dostupnih podataka iz literature putem opštih elektronskih pretraživača nismo našli da je u našoj i susjednim zemljama prikazan slučaj bolesnika sa dijarejom izazvanom A-/B+ sojem *C. difficile*. Najverovatniji razlog je mali broj mikrobioloških laboratorija u kojima se radi dijagnostika CDAD i nemogućnost određivanja produkcije pojedinih toksina *C. difficile*. Dijagnostika CDAD se u svakodnevnom radu vrši testovima koji sadrže antitela prema oba toksina tako da se u nalazima ne izveštava o tipu izolovanog toksigenog soja. Međutim, zanimljiv je prikaz bolesnika iz Madrida u kome autori rada Munoz i sar.²⁴ opisuju četrdesetdvo godišnjeg bolesnika kod koga se postoperativni tok nakon transplatacije srca komplikuje infekcijom koja je prvo lečena trimetoprim-sulfametoksazolom, a nakon pogoršanja stanja imipenemom. Devetog dana terapije imipenemom bolesnik je dobio bolove u stomaku, temperaturu i vodenašte stolice (do šest dnevno). Laboratorijske analize pokazale su leukocitozu i blagu hiponatremiju i hipokalijemiju ($Le = 17,0 \times 10^9/l$, $Na^+ = 129 \text{ mmol/l}$, $K^+ = 3,8 \text{ mmol/l}$). Iz uzoraka stolice kultivisan je *C. difficile* i utvrđeno prisustvo toksina B. Prikazani bolesnik iz Madrida, kao i naš bolesnik, imao je CDAD izazvan A-/B+ sojem *C. difficile*. Teži klinički tok CDAD kod našeg bolesnika verovatno se može povezati sa davanjem loperamida.

Sojevi A-/B+ *C. difficile* su tokom poslednjih osam godina kultivisani u nekoliko zemalja sa različitim učestalošću

ispoljavanja. Učestalost od 0,2% zabeležena je u SAD (2 izolata A-/B+ *C. difficile*)²⁵. U Velikoj Britaniji učestalost je 3% (43 izolata identifikovanih u referentnoj laboratoriji u Kardifu)²⁶. Podaci iz 25 bolnica Pariza ukazuju da je učestalost u Francuskoj 3%²⁷. Visoka učestalost od 39% zabeležena je u Japanu²⁸. Slične studije u Izraelu pokazuju učestalost od 56%²⁹. Nedavna istraživanja u Argentini pokazuju da je procenat izolata A-/B+ sojeva porastao sa 12,5% iz 2000. god. na 97,9% u 2003. god. u odnosu na ukupan broj izolata toksigenih sojeva *C. difficile*³⁰. Incidencija A-/B+ sojeva *C. difficile* je stalnom u porastu širom sveta i ovaj soj procentno sve više je zastupljen u odnosu na ukupan broj toksigenih izolata *C. difficile*¹⁰. U našoj zemlji nisu rađene studije o prisustvu ove bakterijske vrste tako da nema zvaničnih podataka o učestalosti niti zastupljenosti pojedinih toksigenih sojeva.

Sva dosadašnja istraživanja potvrđuju da se oboljenja koje izaziva A-/B+ *C. difficile* ne mogu razlikovati od oboljenja koje izaziva A+/B+ soj *C. difficile*. Takođe, ukazuje se da je slična i učestalost pojave rekurentnog oblika bolesti izazvanih sojevima A-/B+ i A+/B+ *C. difficile*. Međutim, nekoliko autora ukazuje na porast broja slučajeva teškog oblika CDAD izazvanog A-/B+ sojem *C. difficile*. Mehanizmi nastanka teškog oblika CDAD nisu do sada razjašnjeni. Nekoliko studija sprovedenih u *in vitro* uslovima ukazuju da je toksin B moćan enterotoksin koji može biti čak deset puta toksičniji od toksina A^{10, 23}. U nastanku teškog oblika CDAD značaj može imati i primena antiperistaltičkih lekova (npr. loperamid). Heppell i sar.³¹ prikazuju bolesnika sa CDAD kod koga je težak oblik oboljenja nastao nakon davanja loperamida. Moguću ulogu antiperistaltičkih lekova u nastanku težih oblika CDAD ilustruje i istraživanje Trudela i sar.³² koje je obuhvatilo slučajeve toksičnog megakolona nastalog kod 11 bolesnika sa CDAD. Kod tri bolesnika (27%) toksični megakolon nastao je nakon primene loperamida u lečenju CDAD. Najverovatniji mehanizam kojim antiperistaltički lekovi dovode do nastanka težih oblika oboljenja jeste usporena ekskrecija toksina stolicom. Zbog svih ovih navedenih prikaza slučajeva većina istraživača smatra da je primena antiperistaltičkih lekova kontraindikovana u terapiji

CDAD^{33, 34}. Prikazani slučaj bolesnika iz Niša, takođe, ukazuje da primena loperamida može imati značajnu ulogu u nastanku teškog oblika CDAD.

Rezultati objavljenih istraživanja ukazuju da se u zemljama zapadne Evrope najčešće izoluju sojevi koji produkuju oba toksina²⁵⁻²⁷. Praksa u nekim laboratorijama je da se mikrobiološka dijagnoza postavlja samo na osnovu primene komercijalnih testova za dokazivanje prisustva toksina A. Za postavljanje dijagnoze CDAD potrebno je utvrditi pozitivan laboratorijski nalaz toksina A i/ili toksina B *C. difficile* u stolici ili nalaz toksin-produkujućih sojeva *C. difficile* u stolici čije je prisustvo utvrđeno kultivisanjem na hranljivoj podlozi ili nekom drugom dijagnostičkom metodom⁸. Prethodno navedeni stav studijske grupe za proučavanje *C. difficile* ESCMID organizacije upućuje na obavezno testiranje svake tečne stolice bolesnika ukoliko se dijareja javila najmanje 48 h nakon hospitalizacije bolesnika.

Infekcije izazvane *C. difficile* mogu se završiti smrću, što zahteva hitan terapijski tretman koji podrazumeva prekid antibiotske terapije koja je prethodila infekciji, primenu etiološke (vankomicin, metronidazol, bacitracin itd.) i probiotske terapije³⁵⁻³⁷, a kod nekih kliničkih oblika CDAD i dodatnih terapijskih sredstava. Metronidazol i vankomicin tokom poslednjih 25 godina su najčešće primenjivani lekovi u terapiji CDAD. Zbog sličnih terapijskih efekata ova dva antibiotika, a usled pojave rezistentnih bakterija na vankomicin, preporučuje se davanje metronidazola u terapiji CDAD^{33, 35}.

Zaključak

Prikaz našeg bolesnika potvrđuje da su toksigeni sojevi *Clostridium difficile* prisutni i u našoj zemlji, te se u diferencijalnoj etiološkoj dijagnozi dijarejnog sindroma mora uzeti u razmatranje i ova bakterijska vrsta. S obzirom da mogu izazvati teške oblike oboljenja, obavezno je utvrđivanje prisustva pojedinih toksina *Clostridium difficile* u uzorcima stolice bolesnika i/ili produkcije pojedinih toksina u tečnim kulturama izolata, kako ne bi došlo do previda prisustva sojeva koji produkuju samo toksin B.

L I T E R A T U R A

1. Wilson KH. The microecology of *Clostridium difficile*. Clin Infect Dis 1993; 16 Suppl 4: S214-8.
2. Borriello SP. Pathogenesis of *Clostridium difficile* infection. J Antimicrob Chemother 1998; 41 Suppl C: 13-9.
3. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. N Engl J Med 1978; 298(10): 531-4.
4. McFarland LV, Stamm WE. Review of *Clostridium difficile*-associated diseases. Am J Infect Control 1986; 14(3): 99-109.
5. Samore MH. Epidemiology of nosocomial *Clostridium difficile* infection. Compr Ther 1993; 19(4): 151-6.
6. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1992; 15(4): 573-81.
7. Barbut F, Petit JC. Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated infections. Clin Microbiol Infect 2001; 7(8): 405-10.
8. Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P; ESCMID Study Group for *Clostridium difficile*; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect 2006; 12 Suppl 6: 2-18.
9. Vesta KS, Wells PG, Gentry CA, Stipek WJ. Specific risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a prospective, multicenter, case control evaluation. Am J Infect Control 2005; 33(8): 469-72.
10. Drudy D, Fanning S, Kyne L. Toxin A-negative, toxin B-positive *Clostridium difficile*. Int J Infect Dis 2007; 11(1): 5-10.
11. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. J Hosp Infect 1998; 40(1): 1-15.
12. Varagić V, Milošević M. Antiinfective drugs and cytostatics. In: Medić M, editor. Pharmacology. Beograd: Elit-Medicina 1995. p. 470-555. (Serbian)

13. *Changela U, Cannon JP, Aneziookoro C, Shab PS, Thottapurathu L, Lentino J.* Risk factors and mortality associated with Clostridium difficile-associated diarrhoea at a VA hospital. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24(6): 562–6.
14. *Watanakunakorn PW, Watanakunakorn C, Hazy J.* Risk factors associated with Clostridium difficile diarrhea in hospitalized adult patients: a case-control study – sucralfate ingestion is not a negative risk factor. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17(4): 232–5.
15. *Samore MH, Venkataraman L, DeGirolami PC, Arbeit RD, Karchmer AW.* Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial Clostridium difficile diarrhea. *Am J Med* 1996; 100(1): 32–40.
16. *Spencer RC.* Clinical impact and associated costs of Clostridium difficile-associated disease. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 Suppl C: 5–12.
17. *Schwaber MJ, Simbon A, Block C, Roval V, Ferderber N, Shapiro M.* Factors associated with nosocomial diarrhea and Clostridium difficile-associated disease on the adult wards of an urban tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19(1): 9–15.
18. *Thibault A, Miller MA, Gaese C.* Risk factors for the development of Clostridium difficile-associated diarrhea during a hospital outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12(6): 345–8.
19. *McFarland LV, Mulligan ME, Kvok RY, Stamm WE.* Nosocomial acquisition of Clostridium difficile infection. *N Engl J Med* 1989; 320(4): 204–10.
20. *Brooks SE, Veal RO, Krumer M, Dore L, Schupf N, Adachi M.* Reduction in the incidence of Clostridium difficile-associated diarrhea in an acute care hospital and a skilled nursing facility following replacement of electronic thermometers with single-use disposables. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13(2): 98–103.
21. *al-Barrak A, Embil J, Dyck B, Olekson K, Nicoll D, Alfa M, et al.* An outbreak of toxin A negative, toxin B positive Clostridium difficile-associated diarrhea in a Canadian tertiary-care hospital. *Can Commun Dis Rep* 1999; 25(7): 65–9. (English, French)
22. *Kuijper EJ, de Weerd J, Kato H, Kato N, van Dam AP, van der Vorm ER, et al.* Nosocomial outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhoea due to a clindamycin-resistant enterotoxin A-negative strain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20(8): 528–34.
23. *Sato H, Kato H, Koivai K, Sakai C.* A nosocomial outbreak of diarrhea caused by toxin A-negative, toxin B-positive Clostridium difficile in a cancer center hospital. *Kansenshogaku Zasshi* 2004; 78(4): 312–9. (Japanese)
24. *Muñõz P, Palomo J, Yáñez J, Bouza E.* Clinical microbiological case: a heart transplant recipient with diarrhea and abdominal pain. Recurring C. difficile infection. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(8): 451–2, 458–9.
25. *Lyerly DM, Neville LM, Evans DT, Fill J, Allen S, Greene W, et al.* Multicenter evaluation of the Clostridium difficile TOX A/B TEST. *J Clin Microbiol* 1998; 36(1): 184–90.
26. *Brazier JS, Stubbs SL, Duerden BI.* Prevalence of toxin A negative/B positive Clostridium difficile strains. *J Hosp Infect* 1999; 42(3): 248–9.
27. *Barbut F, Lalande V, Burgboffer B, Thien HV, Grimprel E, Petit JC.* Prevalence and genetic characterization of toxin A variant strains of Clostridium difficile among adults and children with diarrhea in France. *J Clin Microbiol* 2002; 40(6): 2079–83.
28. *Komatsu M, Kato H, Aibara M, Shimakawa K, Iwasaki M, Nagasaka Y, et al.* High frequency of antibiotic-associated diarrhea due to toxin A-negative, toxin B-positive Clostridium difficile in a hospital in Japan and risk factors for infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22(9): 525–9.
29. *Samra Z, Talmor S, Babar J.* High prevalence of toxin A-negative toxin B-positive Clostridium difficile in hospitalized patients with gastrointestinal disease. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 43(3): 189–92.
30. *Berg RJ, Legaria MC, Brayler JS.* Introduction of toxin A negative, toxin B positive Clostridium difficile in a general hospital in Argentina. In: *ESCMID*, editor. Proceedings of the 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infections Diseases; 2005 Apr 2–5; Copenhagen, Denmark. Copenhagen: Cochrane Library; 2005. p. 32–40.
31. *Heppell J, Farkouh E, Dubé S, Pélouquin A, Morgan S, Bernard D.* Toxic megacolon. An analysis of 70 cases. *Dis Colon Rectum* 1986; 29(12): 789–92.
32. *Trudel JL, Deschênes M, Mayrand S, Barkun AN.* Toxic megacolon complicating pseudomembranous enterocolitis. *Dis Colon Rectum* 1995; 38(10): 1033–8.
33. *Wenisch C, Parschalk B, Hasenbündl M, Hirschl AM, Graninger W.* Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1996; 22(5): 813–8.
34. *Aslam S, Hamill RJ, Musber DM.* Treatment of Clostridium difficile-associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(9): 549–57.
35. *D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ.* Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324(7350): 1361.
36. *Gorbach SL, Chang TW, Goldin B.* Successful treatment of relapsing Clostridium difficile colitis with Lactobacillus GG. *Lancet* 1987; 2(8574): 1519.
37. *Surawicz CM.* Probiotics, antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in humans. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17(5): 775–83.

Rad je primljen 6. VII 2007.



Konha buloza i sindrom opstrukcije srednjeg nosnog hodnika

Concha bullosa and the nasal middle meatus obstructive syndrome

Aleksandar Perić*, Jelena Sotirović*, Nenad Baletić*, Ružica Kozomara†, Dušan Bijelić*, Dejan Rašić*

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za otorinolaringologiju,

†Klinika za maksilofacijalnu hirurgiju, Beograd

Apstrakt

Uvod. Konha buloza (*concha bullosa* – CB) je pneumatizovana srednja nosna školjka i jedna od najčešćih anatomskih varijacija nosno-sinusnog područja. Nalazi se kod oko 25% populacije. Sindrom opstrukcije srednjeg nosnog hodnika (*middle meatus obstructive syndrome* – MMOS) povezan je najčešće sa CB. Njegovi simptomi su glavobolje, otežano disanje kroz nos i oslabljeno čulo mirisa. Glavobolja je najčešći simptom i pretpostavlja se da nastaje usled pritiska između susednih sluzokožnih površina. **Prikaz bolesnika.** Prikazana je bolesnica, stara 32 godine, koja se žalila na bolove u predelu očnih duplji i čeonog područja. Glavobolje su se javljale povremeno i poklapale se, početkom i trajanjem, sa otežanim disanjem kroz nos. Prethodnim pregledima isključeni su neurološki i alergijski uzroci. Endoskopijom nosa nađene su deformacija septuma u desnu stranu i uvećana leva srednja nosna školjka. Kompjuterizovana tomografija (KT) paranazalnih sinusa, urađena u koronalnoj projekciji, pokazala je, osim devijacije septuma, bulozno izmenjenu levu srednju nosnu školjku. Dijagnoza MMOS potvrđena je lidokainskim testom. Bolesnici je urađena resekcija lateralnog segmenta CB tehnikom funkcijske endoskopske hirurgije (FESS). U istom aktu urađena je i septoplastika. Šest meseci nakon hirurškog lečenja na kontrolnom pregledu bolesnica je bila bez simptoma. **Zaključak.** Iako je CB česta anatomna varijacija, MMOS se retko sreće u kliničkoj praksi. Osnovni simptom je rinogena glavobolja. S obzirom na udruženost CB sa devijacijom septuma, hirurška terapija se sastoji od lateralne resekcije CB u okviru FESS, kao i septoplastike.

Ključne reči:

nos, konhe; glavobolja; hirurgija, otorinolaringološka, procedure.

Abstract

Background. Concha bullosa (CB) is pneumatization of the middle turbinate and one of the most common anatomic variation of the sinonasal region. It is found in about 25% of the population. Middle meatus obstructive syndrome (MMOS) is, usually connected with CB. The main symptoms of this syndrome are headaches, impaired nasal breathing and hyposmia. Headache is the most common symptom and it may occur due to contact between a CB and other structures of the nasal cavity. **Case report.** We presented a case of 32 year-old-woman with headaches, located in the orbital and the left frontal region. The headaches were intermittent and corresponding to the nasal cycle. After neurologic and allergic examination, endoscopic nasal examination demonstrated a septal deviation to the right side and a large middle turbinate in the left side of the nasal cavity. Coronal computerized tomography (CT) of the paranasal sinuses demonstrated the septal deformation and pneumatization of the left middle turbinate. Diagnosis was confirmed by lidocaine test. In the functional endoscopic surgery (FESS), the lateral lamella of the anterior CB was removed. At the same time, the septoplasty was done. At the control examination, the patient was without symptoms. **Conclusion.** Although CB is the common anatomic variation of the nasal cavity, MMOS is rare. Headache (rhinogenic origin) is the most important symptom. Surgical treatment is the lateral resection of the CB in the FESS technique and the septoplasty.

Key words:

turbinates; headache; otorhinolaryngologic surgical procedures.

Uvod

Anatomske varijacije srednje nosne školjke (SNŠ) mogu biti bitan faktor u nastanku patoloških procesa u nosu i paranazalnim sinusima. Normalno, SNŠ se sastoji iz pripoja za etmoid, drške (tanke, vertikalne koštane pločice), glave

(prednjeg, šireg dela) i repa. Konha buloza (*concha bullosa* – CB) je pneumatizovana srednja nosna školjka i to je jedna od najčešćih anatomskih varijacija nosno-sinusnog područja¹. Proces pneumatizacije u nosu i paranazalnim šupljinama počinje u embrionom razvoju i traje sve do duboke starosti. Može izmeniti SNŠ, pa tako od tanke koštane pločice nastaje

koštani mehurić, koji ponekad ispunjava veći deo nosne šupljine, sužava srednji nosni hodnik i deformiše nosnu pregradu. Kako SNŠ anatomski pripada etmoidnom labirintu, CB nastaje postepenim spuštanjem pneumatskih ćelija, uglavnom iz prednjeg etmoida. Njena šupljina komunicira sa ćelijama etmoida, tako da patološki procesi u njoj često prate procese u etmoidnom labirintu. Promenjena procesom pneumatizacije, SNŠ je spolja pokrivena nosnom sluzokožom sa pseudoslojevitim cilijarnim epitelom, dok je iznutra obložena sinusnom sluzokožom sa cilijarnim kubičnim epitelom. Prema stepenu pneumatizacije CB, razlikujemo lamelni, bulbosni i ekstenzivni tip. Kod lamelnog tipa pneumatizacija obuhvata samo pripoj i deo drške SNŠ. Kod bulbosnog tipa pneumatizovana je glava, dok je ekstenzivni tip kombinacija prethodna dva ¹. Obostrana CB susreće se samo kod 1,7% ljudi ². Dok bulbosni i lamelni tip uglavnom komuniciraju sa semilunarnim hijatusom, ekstenzivni tip najčešće se drenira u frontalni recessus ¹. Kao oblik atipične pneumatizacije CB se nalazi kod 25% populacije ². Pol ne utiče na njenu učestalost. U kombinaciji sa drugim uzročnicima može prouzrokovati patološke procese u nosu.

Sindrom opstrukcije srednjeg nosnog hodnika (*middle meatus obstructive syndrome* – MMOS) karakterisan je sledećim simptomima: glavobolja u trajanju od nekoliko sati, koja varira od osećaja pritiska do bola, obično lokalizovana iza nosne piramide, a koja se širi ka frontalnom i orbitalnim područjima; otežano disanje kroz nos; oslabljeno čulo mirisa (*hyposmia*). Zbog sličnosti sa kliničkom slikom rinosinuzitisa, MMOS često dugo ostaje neprepoznat i neadekvatno lečen. U nastanku MMOS, osim CB mogu učestvovati: deformacija nosnog septuma, obično u zoni 4, koja se nalazi nasuprot SNŠ; medijalno ili lateralno pozicioniran *processus uncinatus*; paradoksn (medijalno ili lateralno) pozicionirana SNŠ, koja svojom glavom pritiska ili nosni septum ili *processus uncinatus*; velika etmoidna bula; hiperplazija ili polipoidna degeneracija sluzokože nosne duplje i prednjeg etmoida ². Kao sinonimi za MMOS, u literaturi se navode *middle turbinate headache syndrome* i *contact point headache syndrome* ³⁻⁵. Prema Zinreich i sar. ⁶, ovaj sindrom može biti predisponirajući faktor za nastanak hroničnog rinosinuzitisa.

Pneumatizovana SNŠ pogodno je mesto za nastanak prikrivenih zapaljenskih žarišta. Obično zapaljenja nastaju sekundarno iz obolelog etmoidnog labirinta ⁶. U retkim slučajevima, hronična opstrukcija mukocilijarnog transporta iz CB može prouzrokovati nastanak piokele ili čak polipoidne degeneracije sluzokože u šupljini školjke ^{7,8}.

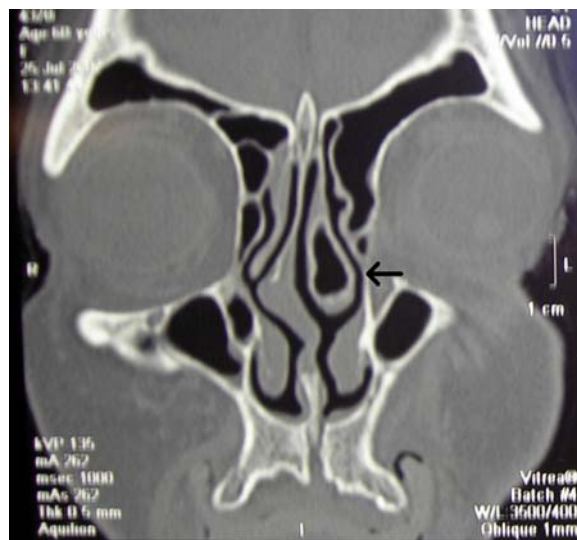
Prikaz bolesnika

Bolesnica, stara 32 godine, javila se na pregled zbog otežanog disanja kroz nos od pre desetak godina, praćenog oslabljenim čulom mirisa i upornim, tupim bolovima iza korena nosa, koji su se širili ka čeonom području i očnim dupljama. Glavobolje su se pojavile pre sedam godina i u početku su bile sporadične, a tokom poslednjih godina učestale i produženog trajanja (po nekoliko sati) i obično udružene sa periodima otežanog disanja kroz nos. Negirala je pojačanu sekreciju iz nosa. Prethodnom dijagnostikom, koja je obuhvatala fizikalni neurološki pregled, elektroencefalografiju (EEG) i magnetnu rezonanciju (MR), isključen je neurološki uzrok glavobolja. Kožni *prick* testovi nisu pokazali preosetljivost na inhalacione alergene, dok je vrednost IgE u serumu bila u granicama referentnih vrednosti. Prednjom rinoskopijom uočena je deformacija nosnog septuma u desnu stranu, dok je leva SNŠ bila jako uvećana. Endoskopskim pregledom nosa (slika 1) utvrđeni su veliki deformitet septuma u desnu stranu u zoni 4, uvećana leva SNŠ, bledoružičasta sluzokoža nosa i uobičajeno prisustvo sekreta. Prednjom aktivnom rinomanometrijom potvrđen je slabiji ukupni protok vazduha kroz nos. Kompjuterizovana tomografija (KT) paranazalnih sinusa, urađena u koronalnim presecima (slika 2), pokazala je veliku devijaciju septuma u desnu stranu, koja je poput klina pritiskala gornju površinu desne donje nosne školjke. Veći deo leve nosne duplje ispunjavala je bulozno izmenjena SNŠ, stešnena između septuma i lateralnog zida nosa. Tokom trajanja glavobolje, na sluzokožu prednjeg pola konhe buloze stavljen je komadić gaze, natopljen 2% rastvorom lidokaina. Nakon pet minuta bol je bio ublažen.

hvatala fizikalni neurološki pregled, elektroencefalografiju (EEG) i magnetnu rezonanciju (MR), isključen je neurološki uzrok glavobolja. Kožni *prick* testovi nisu pokazali preosetljivost na inhalacione alergene, dok je vrednost IgE u serumu bila u granicama referentnih vrednosti. Prednjom rinoskopijom uočena je deformacija nosnog septuma u desnu stranu, dok je leva SNŠ bila jako uvećana. Endoskopskim pregledom nosa (slika 1) utvrđeni su veliki deformitet septuma u desnu stranu u zoni 4, uvećana leva SNŠ, bledoružičasta sluzokoža nosa i uobičajeno prisustvo sekreta. Prednjom aktivnom rinomanometrijom potvrđen je slabiji ukupni protok vazduha kroz nos. Kompjuterizovana tomografija (KT) paranazalnih sinusa, urađena u koronalnim presecima (slika 2), pokazala je veliku devijaciju septuma u desnu stranu, koja je poput klina pritiskala gornju površinu desne donje nosne školjke. Veći deo leve nosne duplje ispunjavala je bulozno izmenjena SNŠ, stešnena između septuma i lateralnog zida nosa. Tokom trajanja glavobolje, na sluzokožu prednjeg pola konhe buloze stavljen je komadić gaze, natopljen 2% rastvorom lidokaina. Nakon pet minuta bol je bio ublažen.

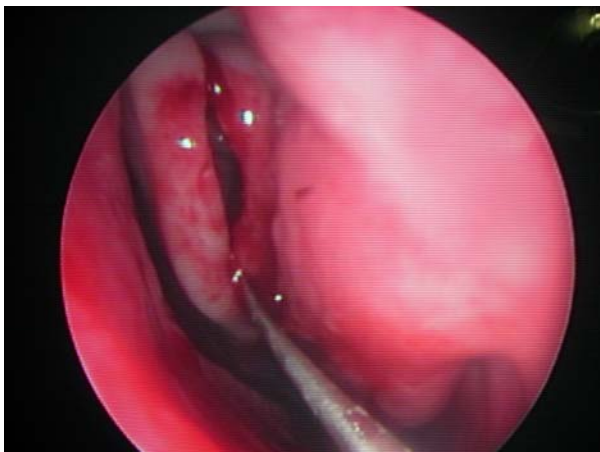


Sl. 1 – Konha buloza – endoskopski prikaz



Sl. 2 – Konha buloza – kompjuterizovana tomografija paranazalnih sinusa (koronalni presek)

Bolesnica je operisana u opštoj endotrahejnoj anesteziji, u stanju kontrolisane hipotenzije, funkcijskim endoskopskim zahvatom (FESS). Nakon infiltracije sluzokože prednjeg pola CB rastvorom adrenalina, razblaženja 1 : 50 000, pod kontrolom endoskopa, napravljena je vertikalna incizija sluzokože i koštanog zida preko sredine prednjeg ruba (slika 3). Sluzokoža lateralne površine u prednjoj trećini CB ispreparisana je, a nakon odvajanja od medijalnog, uklonjen je lateralni segment njenog koštanog zida. Uočeno je da je sluzokoža unutar CB zdrava. U istom aktu urađena je i septoplastika. U prostor između ostatka CB i srednjeg nosnog hodnika stavljen je Mikulitzev tampon, a između septuma i CB tanki tampon od gaze natopljen antibiotskom mašću. U desnu stranu nosa plasiran je, natopljen antibiotskom mašću, tampon od gaze. Sledećeg dana, bolesnica nije imala glavobolje. Nakon pet dana, tamponi su uklonjeni, uz preporuku da u nos ukapava fiziološki rastvor nekoliko puta dnevno tokom mesec dana. Na kontrolnim pregledima, mesec dana, tri meseca i šest meseci nakon operacije, bolesnica je negirala glavobolje, bolje je disala kroz nos, a osećaj za mirise se normalizovao. Prednja aktivna rinomanometrija pokazala je bolji ukupni protok vazduha. Endoskopijom nosa, šest meseci nakon hirurškog lečenja, nađen je epitelizovani ostatak CB, bez prislica.



Sl. 3 – Konha buloza – incizija sluzokože i koštanog zida i razdvajanje medijalnog i lateralnog segmenta

Diskusija

Iako je CB česta anatomska varijacija u nosu, MMOS se retko dijagnostikuje u kliničkoj praksi. Uzroci glavobolje, kao najznačajnijeg simptoma MMOS, dugo nisu bili razjašnjeni. Takve glavobolje bolesnici opisuju kao poseban oblik tupog bola, praćen istovremenim osećajem pritiska. Veoma je uporan i nema karakteristike neuralgičnog bola. Treba ga razlikovati od bolova koji nastaju u sklopu akutnog rinosinuzitisa, a koji su uvek povezani sa zapaljenskom reakcijom³⁻⁵.

Rinogena glavobolja prvi put je opisana 1948. godine. Pretpostavljalo se da je može izazvati kontakt sluzokožnih površina SNŠ i drugih struktura nosne duplje. Pokazano je da stimulacija različitih tačaka nosne sluzokože može prouzrokovati bol u područjima senzitivne distribu-

cije oftalmičke i maksilarne grane trigeminusnog nerva. Prednji segment SNŠ inervisan je prednjim etmoidnim nervom, koji je grana oftalmikusa. Stimulacija prednjeg segmenta dovodi do osećaja bola u području kožne distribucije infratrohlearnog i supratrohlearnog živca, koji su takođe grane n. oftalmikusa. Sluzokoža septuma identično je inervisana i njenom stimulacijom dobija se bol slične lokalizacije^{3,4}. Do sada je objašnjeno da su neuropeptidi, a posebno supstancija P i CGRP (*Calcitonin Gene Related Peptide*), medijatori u prenosu rinogenog bola. Postavljena je teorija da stimulacija nosne sluzokože može izazvati oslobađanje neuropeptida kroz centralni ortodromni impuls i kroz periferni antidromni lokalni impuls. Lokalno, neuropeptidi dovode do vazodilatacije i edema sluzokože, što dalje pojačava pritisak dodirnih površina. Oslobađanje neuropeptida u centralnom nervnom sistemu izaziva osećaj bola. Početak i trajanje bola istovremeni su sa početkom i trajanjem nazalnog ciklusa^{3,9}. Poslednjih godina javlja se veći broj autora, uglavnom neurologa, koji tvrde da je teško diferencirati rinogene glavobolje od migrena. Često samo nekoliko simptoma (mučnina, povraćanje, fotofobija i fonofobija) odlučuje da li će se bol smatrati rinogenim ili migrenskim. Neki čak idu toliko daleko da sasvim relativizuju postojanje rinogenih glavobolja, svrstavajući ih među migrene^{10,11}. Pokazano je da se rinogena glavobolja može utvrditi aplikacijom lokalnih anestetika (lidokainski test) na sluzokožu prednjeg pola CB, tako da prestanak bola u roku od nekoliko minuta može ukazati da je glavobolja rinogena^{3,4,9,10}.

Značaj CB u nastanku rinosinuzitisa ostaje kontroverzan. Novija istraživanja dovode u pitanje ovu povezanost. Stallman i sar.¹² kod 1 000 bolesnika analizirali su nalaze KT paranazalnih sinusa i utvrdili da ne postoji statistički značajna povezanost između jednostrane ili jednostrano dominantne CB i bolesti sinusa. U isto vreme, postoji visoka statistička povezanost između jednostrane ili jednostrano dominantne CB i kontralateralne devijacije septuma¹².

U diferencijalnoj dijagnozi MMOS treba isključiti akutne i hronične rinosinuzitise, alergijski rinitis, migrene i klaster glavobolje, temporalni arteritis, neuralgije n. trigeminusa, kao i tumore regije nosa i paranazalnih sinusa^{3,4,10}.

S obzirom na to da u lečenju MMOS udruženog sa CB, primena topikalnih simpatikomimetika i kortikosteroida na duži period ne daje rezultate, funkcijska endoskopska hirurģija (FESS) je terapija izbora. U drugoj polovini osamdesetih, uvedena je u praksu tehnika parcijalne lateralne resekcije CB. Odstranjuje se lateralni segment koštanog zida prednje trećine CB. S obzirom na udruženost CB sa deformacijom septuma, obično se u istom aktu radi i septoplastika^{3,13,14}. U poslednje vreme, u bolje opremljenim klinikama, otvaranje CB i odstranjivanje njene lateralne lamele vrši se mikrodebriderom (*shaver*)¹⁵. Nakon hirurģskih zahvata, bolovi prestaju ili se smanjuju u roku od par dana do dve nedelje, dok rinomanometrija pokazuje normalizaciju protoka vazduha kroz nos. Uočeno je da se kod oko 25% operisanih ponovo javlja glavobolja, od mesec dana do godinu nakon hirurģskog lečenja, što se objašnjava razvojem prislica između lateralne

površine ostatka SNS i zidova srednjeg nosnog hodnika^{5, 14}. Zato se postavlja pitanje opravdanosti lateralne resekcije CB i uncinektomije, bulektomije i antrastomije (kao redovnih zahvata u okviru FESS) u istom aktu kod onih bolesnika koji imaju i KT pokazatelje hroničnog rinosinuzitisa. Ostavljanje dve susedne ledirane površine, gotovo po pravilu, dovodi do nastanka priraslica. Preporučuje se da se u takvim slučajevima lečenje izvodi u dva akta. Prvo se radi lateralna resekcija CB, a tri do šest meseci nakon toga izvode se ostali zahvati u okviru FESS⁹.

Zaključak

Iako je konha buloza jedna od najčešćih anatomskih varijacija nosno-sinusnog područja, MMOS se retko dijagnostikuje u kliničkoj praksi. Osnovni simptom je glavobolja, za koju se pretpostavlja da nastaje usled kontakta i pritiska susednih sluzokožnih površina. Zbog udruženosti sa devijacijom septuma, postoji otežano disanje kroz nos. Glavni diferencijalno-dijagnostički problem je migrena. Terapija je hirurška, septoplastika i lateralna resekcija CB.

L I T E R A T U R A

1. *Hatipoğlu HG, Cetin MA, Yüksel E.* Concha bullosa types: their relationship with sinusitis, ostiomeatal and frontal recess disease. *Diagn Interv Radiol* 2005; 11(3): 145–9.
2. *Huižing EH, de Groot JA.* Pathology and diagnosis. In: *Huižing EH, de Groot JA.* Functional reconstructive nasal surgery. Stuttgart: Thieme; 2003. p. 62–4.
3. *Goldsmith AJ, Zablitz GD, Stegnjajic A, Shikowitz M.* Middle turbinate headache syndrome. *Am J Rhinol* 1993; 7(1): 17–23.
4. *Anselmo-Lima WT, de Oliveira JA, Speciali JG, Bordini C, dos Santos AC, Rocha KV, et al.* Middle turbinate headache syndrome. *Headache* 1997; 37(2): 102–6.
5. *Giacomini PG, Alessandrini M, DePadova A.* Septoturbinal surgery in contact point headache syndrome: long-term results. *Cranio* 2003; 21(2): 130–5.
6. *Zinreich SJ, Mattox DE, Kennedy DW, Chisholm HL, Diffley DM, Rosenbaum AE.* Concha bullosa: CT evaluation. *J Comput Assist Tomogr* 1988; 12(5): 778–84.
7. *Okuyucu S, Akoğlu E, Dağlı AS.* Concha bullosa pyocele. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265(3): 373–375.
8. *Erkan AN, Canbolat T, Ozer C, Yılmaz I, Ozluoglu LN.* Polyp in concha bullosa: a case report and review of the literature. *Head Face Med* 2006; 2: 11.
9. *Mladina R.* Basic principles of the paranasal sinuses surgical pathophysiology. FESS: Indications. *Mladina R*, editor. Basic principles of the functional endoscopic sinus surgery. Zagreb: Školska knjiga; 1994. p. 18–85. (Croatian)
10. *Cady RK, Dodick DW, Levine HL, Schreiber CP, Eross EJ, Setzen M, et al.* Sinus headache: a neurology, otolaryngology, allergy, and primary care consensus on diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(7): 908–16.
11. *Tepper SJ.* New thoughts on sinus headache. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25(2): 95–6.
12. *Stallman JS, Lobo JN, Som PM.* The incidence of concha bullosa and its relationship to nasal septal deviation and paranasal sinus disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25(9): 1613–8.
13. *Banfield GK, McCombe A.* Partial resection of the middle turbinate at functional endoscopic sinus surgery. *J R Army Med Corps* 1999; 145(1): 18–9.
14. *Shib C, Chin G, Rice DH.* Middle turbinate resection: impact on outcomes in endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J* 2003; 82(10): 796–7.
15. *Christmas DA Jr, Mirante JP, Yanagisawa E.* Endoscopic view of a powered partial resection of a concha bullosa. *Ear Nose Throat J* 2007; 86(3): 132–3.

Rad je primljen 11. XII 2007.



Srpski vojni sanitet u 1916. godini

Urednici: Aleksandar S. Nedok, Brana Dimitrijević

Izdavač: Akademija medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva, 2007.

Štamparija: Interprint, Beograd

Tiraž: 500 primeraka

U Centralnom domu Vojske Srbije, 10. oktobra 2007. godine, održan je naučni skup „Srpski vojni sanitet u 1916. godini“. Akademija medicinskih nauka SLD, organizator naučne rasprave, priredila je i štampala monografiju sa svim naučnim radovima, serija B, vol. 1, broj 2, 2007. godine. Monografija sadrži dvanaest naučnih radova saopštenih na skupu.

U monografiji su objavljeni naučni referati u celini, a navodimo ih po redosledu kako su i prezentovani na skupu. Posle uvoda, koji je imao za cilj da iskaže želju autora i prisutnih za trajnim obeležavanjem istorijskih događaja njihovih slavni prethodnika i prikaže objektivnu istorijsku istinu, kao i da čuva od zaborava, istaknuto je da je u svetskoj istoriji jedinstven primer da jedna vojska, odbivši da se preda daleko nadmoćnijem neprijatelju, krene u izgnanstvo zajedno sa svojim kraljem, vladom, skupštinom i izbeglim narodom.

Po povlačenju, srpska vojske je, uz pomoć saveznika, uspela da se oporavi tako brzo da je već krajem 1916. godine pobedonosno stupila na tlo svoje državne teritorije. Više od dve ratne godine postojala je ne samo vojska nego i država u egzilu. Postojao je i sanitet u izgnanstvu, a njegovi nosioci bili su srpski lekari i medicinari za koje je odanost pozivu i svom narodu bila iznad svega. Uz njih, svoju plemenitu dužnost obavljali su i lekari pripadnici sanitetskih jedinica i humanitarnih organizacija: Škoti, Englezi, Francuzi, Rusi, Grci, Australijanci, Novozelandci, Italijani i Amerikanci. Posebno mesto imaju dela čovekoljublja i hrabrosti tih plemenitih ljudi i njima, u znak zahvalnosti, je i posvećen ovaj naučni skup. Cilj pominjanja svih herojstava i žrtava, znanih i nezvanih, jeste da počivaju u miru i da se njihova dela zauvek pamte.

Naslovi naučnih referata obuhvaćenih ovom monografijom su: 1. Aleksandar S. Nedok – Reorganizacija vojnog saniteta u 1916. godini; 2. Milisav Sekulić – Obrazovanje solunskog fronta; bitke na solunskom frontu u 1916. godini; značaj otvaranja solunskog fronta i vojno-politička situacija pre i tokom uspostavljanja solunskog fronta; 3. Žarko Ruvidić – Evakuacija ranjenika pri zauzeću Kajmakčalana 1916. godine; 4. Žarko Vuković i Vukašin Antić – Žene Australije sa srpskom vojskom na solunskom frontu; 5. Brana Dimitrijević – Nastanak legendarne prve hirurške poljske bolnice vrhovne komande na solunskom frontu; 6. Branislav Popo-

vić, Dragan Mikić, Jovo Zeljković, Radovan Čekanac i Miroslav Vidanović – Malaria u srpskoj vojsci na solunskom frontu sa posebnim osvrtom na početak epidemije sredinom 1916. godine; 7. Luka Nikolić – Sanitet u Bizerti 1916. godine; 8. Aleksandar S. Nedok – Sanitet srpskog dobrovoljačkog korpusa u Rusiji 1916–1917; 9. Brana Dimitrijević – Rad saniteta prve srpske dobrovoljačke divizije 1916. godine u Dobrudži; 10. Žarko Vuković i Vukašin Antić – Sa Srbima u Dobrudži; 11. Vojin Šulović i Budimir Pavlović – Jedna neobična sudbina – Danac, dr Vilhelm Teodor Melgard, lekar drugog lazareta Prve srpske dobrovoljačke divizije u Dobrudži; 12. Budimir Pavlović – Kraljica Marija Karadorđević, dobrovoljna bolničarka u ratu 1916. godine.

Ne ulazeći u detaljniji prikaz pomenutih radova, cilj nam je da skrenemo pažnju na ovu značajnu monografiju i na podatke koje ona obuhvata.

Način obrade teme bio je u zavisnosti od naslova. Neki radovi sadrže prikaze originalnih dokumenata, karte i skice, a neki tabelarne prikaze i grafikone. Iza svih radova navedeni su izvori i literatura.

Na koricama knjige, odnosno na naslovnoj strani, nalaze se fotografije znamenitih ličnosti srpskog saniteta: dr Romana Sondermajera i dr Đorđa Vladislavljevića, uz admirala Geprata, a na poslednjoj strani su slike knjige koje sadrže istu tematiku, a među njima je i fotografija jednog od najvećih srpskih vojnih hirurga doktora Mihajla Petrovića.

Zahvaljujući ljubaznosti autora i organizatora naučnog skupa Vojska Srbije dobila je preko 100 primeraka knjige za sve slušaocce aktuelne klase Škole rezervnih oficira sanitetske struke i njihove nastavnike kao i značajne institucije i ličnosti.

Uvereni smo da je monografija zanimljiva za sve strukture vojske, a posebno pripadnike saniteta. Ovakvi sadržaji, jedinstvene tematike uvek izazivaju opšte interesovanje.

Nijedan narod sveta nikada ne sme da zaboravi da sa svakim ratom cvet jedne generacije vene i umire, da svaki rat pokosi čitavu vojsku mladih umova koji nisu stigli da ostvare uspehe i velika dela na koje su bili predodređeni. Nažalost, srpskom narodu bio je nametnut i ovaj rat.

prim. dr Branislav Popović
dr Miroslav Vidanović



Prilozi za istoriju nefrologije u Srbiji

Autor: Ljubica Đukanović

Izdavač: Bigz, Beograd

Izdanje: I, 2007.

Br. stranica: 344

U pisanju knjige „Prilozi za istoriju nefrologije u Srbiji“ učestvovalo je nekoliko generacija nefrologa Srbije. Njihova kazivanja povezala je u jedinstveno i monolitno izdanje, od izuzetnog i kapitalnog značaja za istoriju medicine Srbije, prof. dr Ljubica Đukanović.

Odlukom Veća za specijalističku nastavu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu odobreno je korišćenje ove knjige za poslediplomsko usavršavanje lekara.

Knjiga je napisana na 344 strane, tvrdog je poveza, ima devet poglavlja i bibliografije uz svako od njih. Osim toga, svako poglavlje bogato je ilustrovano crno-belim i fotografijama u boji.

Prvo poglavlje, „Razvoj nefrologije u Srbiji“ (*Development of nephrology in Serbia*) napisano je na dva jezika: srpskom i engleskom.

Drugo poglavlje nosi naziv „O poznavanju i lečenju bolesti bubrega u srednjem veku“. Autor ga posebno izdvaja, i o njemu u predgovoru kaže: „Knjigu je obogatilo poglavlje o poznavanju i lečenju bolesti bubrega u antičkom dobu i srednjem veku. U njemu je, pored pregleda podataka o bolestima bubrega koji se nalaze u spomenicima helenske, rimske, vizantijske i zapadnoevropske nauke i kulture, dokumentarno prikazan doprinos srpske srednjovekovne medicine istoriji nefrologije“. Ovo poglavlje knjige štampano je na papiru u boji, pa se i na taj način izdvaja u knjizi.

U trećem (Nefrologija u univerzitetkim ustanovama) i četvrtom (Razvoj nefrologije u zdravstvenim centrima širom Srbije) poglavlju ilustruje se razvoj nefrologije u univerzitetkim ustanovama Srbije (Beograd, Niš, Novi Sad, Kragujevac, Priština) i u zdravstvenim centrima širom Srbije (Subotica, Sombor, Vršac, Užice, Šabac, Kladovo, Zaječar, Čuprija,

Čačak, Novi Pazar, Prokuplje, Leskovac, Pirot, Vranje i drugi gradovi Srbije).

Prikazan je razvoj nefrologije u zdravstvenim centrima na Kosovu i Metohiji (Prizren, Kosovska Mitrovica, Peć) kao jedinstven i neodvojiv deo razvoja nefrologije u Srbiji.

Posebno se prikazuje razvoj nefrologije u Vojnomedicinskoj akademiji (VMA) u Beogradu. Poglavlje su pisali Zoran Kovačević, Dragan Jovanović, Rajko Hrvčević, Đoko Maksić, Josip Butorajac i Sveto Suša. Razvoj nefrologije u VMA autori ilustruju i dokumentuju na jedanaest stranica (77–88). Na početku poglavlja autori kažu „...da je istorija Nefrološke klinike, koja ujedno predstavlja i istorijat vojne nefrologije, počela 1962. godine s njenim osnivačem dr Svetom Sušom (biografija na str. 298)“. Crno-belim i fotografijama u boji ilustruje se razvoj nefrologije u VMA sve do današnjih dana. Na kraju poglavlja o razvoju nefrologije u VMA prikazuju se: bibliografija lekara klinike, doktorske disertacije, knjige i ostali radovi.

Ostala poglavlja su: 5. poglavlje – Članovi Srpske akademije nauka i umetnosti koji su doprineli razvoju nefrologije u Srbiji, 6. poglavlje – Razvoj i vidovi postdiplomskog usavršavanja u Srbiji, 7. poglavlje – Udruženja nefrologa, 8. poglavlje – Jugoslovensko udruženje medicinskih sestara i tehničara nefrologije, dijalize i transplantacije, 9. poglavlje – Udruženje bolesnika s hroničnim oboljenjima bubrega i kućna hemodijaliza u Srbiji.

Na kraju knjige data je biografija autora knjige – prof. dr Ljubice Đukanović.

dr sc. Rade R. Babić

UPUTSTVO AUTORIMA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Priprema rada

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

1. Naslovna strana

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

b) Ispisuju se puna imena i prezimena autora.

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

2. Apstrakt i ključne reči

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

3. Tekst članka

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

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

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

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

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

Literatura

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

Primeri oblika referenci:

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

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

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

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

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

Tabele

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

Ilustracije

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

Legende za ilustracije pisati na posebnom listu hartije, koristeći arapske brojeve. Ukoliko se koriste simboli, strelice, brojevi ili slova za objašnjenje pojedinog dela ilustracije, svaki pojedinačno treba objasniti u legendi. Za fotomikrografije navesti unutrašnju skalu i metod bojenja.

Skraćenice i simboli

Koristiti samo standardne skraćenice, izuzev u naslovu i apstraktu. Pun naziv sa skraćenicom u zagradi treba dati kod prvog pominjanja u tekstu.

Detaljno uputstvo može se dobiti u redakciji.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Vojnosanitetski pregljed (VSP) publishes only previously neither published nor submitted papers in any other journals in the order determined by the Editorial Board. The following should be enclosed with the manuscript: a statement that the paper has not been submitted or accepted for publication elsewhere; a consent signed by all the authors that the paper could be submitted; the name, exact address, phone number, and e-mail address of the first author and co-authors. VSP reserves all copyrights.

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

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

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

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

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

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

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

Preparation of manuscript

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

1. Title page

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

2. Abstract and key words

The second page should carry a structured abstract with the title for original articles, meta-analyses 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 meta-analyses and original papers should have up to 450 words, and up to 150 words for case reports (with subtitles *background, case report, conclusion*). Below the abstract authors should provide, and identify as such, 3–10 key words or short phrases that will assist indexers in cross-indexing the article and will be published with the abstract.

3. Text

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

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

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

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

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

References

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

Examples of references:

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

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

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

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

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

Tables

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

Illustrations

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

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

Abbreviations and symbols

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



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

Časopis „Vojnosanitetski pregled“ izlazi godišnje u 12 brojeva. Godišnja pretplata za 2008. godinu iznosi: 3 000 dinara za građane Srbije, 6 000 dinara za ustanove iz Srbije i 9 000 dinara (100 €) za strane državljane i ustanove. Sredstva se uplaćuju na tekući račun Vojnomedicinske akademije Beograd kod Uprave za javna plaćanja u Beogradu broj: **840-941621-02 VMA (za Vojnosanitetski pregled ili za VSP), PIB 102116082 ili na devizni račun kod Narodne banke broj: 54104-oznaka valute-549**. Uplatnicu (dokaz o uplati) dostaviti lično ili poštom (pismom, faksom, *e-mail*-om). Za zaposlene u MO i Vojsci Srbije moguća je i pretplata u 12 mesečnih rata putem trajnog naloga, tj. „odbijanjem od plate“. Popunjen obrazac poslati na adresu VSP-a.

PRIJAVA ZA PRETPLATU NA ČASOPIS „VOJNOSANITETSKI PREGLED“

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

