

# ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД



Часопис лекара и фармацевтица Војске Србије

Military Medical and Pharmaceutical Journal of Serbia

*Vojnosanitetski pregled*

Vojnosanit Pregl 2008 February vol. 65 (No. 2): pp. 107-188.

---

---

---



# ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

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

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

## ИЗДАВАЧ

Управа за здравство Сектора за материјалне ресурсе МО Србије

## ИЗДАВАЧКИ САВЕТ

Савет за издавачку делатност УЗ СМР МО  
Доц. dr Вељко Тодоровић, пук. (председник)

## УРЕЂИВАЧКИ САВЕТ

проф. dr sc. med. Бранко Глигич, пук.  
проф. dr sc. med. Миодраг Јевтић, генерал-мајор  
др Мирољуб Радовановић, пук.  
проф. dr sc. med. Небојша Станковић, пук.  
доц. dr sc. med. Вељко Тодоровић, пук.  
доц. dr sc. med. Никола Филиповић, пук.

## МЕЂУНАРОДНИ УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

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

## УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

Главни и одговорни уредник  
проф. dr sc. pharm. Силва Добрић

### Уредници:

проф. dr sc. med. Бела Балинт  
проф. dr sc. med. Дубравко Бокоњић  
доц. dr sc. med. Драган Динчић, потпук.  
доц. dr sc. med. Бранка Ђуровић  
проф. dr sc. med. Мирјана Животић-Вановић  
проф. dr sc. med. Небојша Јовић, пук.  
академик Владислав Кањућ  
академик Владимир Костић  
проф. dr sc. med. Ђоко Максић, пук.  
доц. dr sc. med. Гордана Мандић-Гајић  
проф. dr sc. stom. Марјан Марјановић, пук.  
академик Миодраг Остојић  
проф. dr sc. med. Јиљана Павлића  
академик Сава Перовић  
проф. dr sc. med. Предраг Пешко, FACS  
проф. dr sc. med. Ранко Раичевић, пук.  
проф. dr sc. med. Зоран Рогановић, потпук.  
проф. dr sc. med. Војкан Станић, пук.  
доц. dr sc. med. Дара Стефановић  
проф. dr sc. stom. Љубомир Тодоровић  
доц. dr sc. med. Снежана Џеровић  
проф. dr sc. psych. Миланко Чабаркапа  
академик Миодраг Чолић, пук.  
академик Радоје Чоловић  
проф. dr sc. med. Владислав Ђук  
доц. dr sc. med. Весна Шульгић



Технички секретар уређивачког одбора  
dr Маја Марковић

### РЕДАКЦИЈА

mr sc. med. Соња Андрић-Кривокућа, dr Снежана Јанковић,  
dr Маја Марковић

Технички уредник: Милан Перованић

Редактор за српски и енглески језик:  
Драгана Мучибабић, проф.

Коректор: Саша Милошевић

Компјутерско-графичка обрада:  
Светлана Стјајић, Весна Тотић, Јелена Васиљ

**Адреса редакције:** Војномедицинска академија, Институт за научне информације, Црнотравска 17, поштански фах 33–55, 11040 Београд, Србија. Телефони: главни и одговорни уредник 3609 311, технички секретар 3608 943, редакција 3609 902 и 3609 179, претплата 3608 997. Факс 2669 689. E-mail: [vmain1@EUnet.yu](mailto:vmain1@EUnet.yu) (главни и одговорни уредник) и [vmain2@EUnet.yu](mailto:vmain2@EUnet.yu) (редакција).

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

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

# VOJNOSANITETSKI PREGLED

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

## PUBLISHER

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

## PUBLISHER'S ADVISORY BOARD

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

## EDITOR'S ADVISORY BOARD

Col. Assist. Prof. **Nikola Filipović**, MD, PhD

Col. Assoc. Prof. **Branko Gligić**, MD, PhD

Major-general, Assoc. Prof. **Miodrag Jevtić**, MD, PhD

Col. **Miroslav Radovanović**, MD

Col. Prof. **Nebojša Stanković**, MD, PhD

Col. Assist. Prof. **Veljko Todorović**, MD, PhD

## INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Prof. **Andrej Aleksandrov** (Russia)

Assoc. Prof. **Kiyoshi Ameno** (Japan)

Prof. **Rocco Bellantone** (Italy)

Prof. **Hanoch Hod** (Israel)

Prof. **Abu-Elmagd Kareem** (USA)

Prof. **Hiroshi Kinoshita** (Japan)

Prof. **Celestino Pio Lombardi** (Italy)

Prof. **Philippe Morel** (Switzerland)

Prof. **Kiyotaka Okuno** (Japan)

Assoc. Prof. **Branislav Radovančević** (USA)

Prof. **Stane Repše** (Slovenia)

Prof. **Mitchell B. Sheinkop** (USA)

Prof. **Hitoshi Shiozaki** (Japan)

Prof. **H. Ralph Schumacher** (USA)

Prof. **Miodrag Stojković** (UK)

Assist. Prof. **Tibor Tot** (Sweden)

## EDITORIAL BOARD

### Editor-in-chief

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

### Co-editors:

Prof. **Bela Balint**, MD, PhD

Assoc. Prof. **Dubravko Bokonjić**, MD, PhD

Assist. Prof. **Snežana Cerović**, MD, PhD

Assoc. Prof. **Milanko Čabarkapa**, BPs, PhD

Col. Prof. **Miodrag Čolić**, MD, PhD, MSAAS

Prof. **Radoje Čolović**, MD, PhD, MSAAS

Assoc. Prof. **Vladimir Ćuk**, MD, PhD

Lt. Col. Assist. Prof. **Dragan Dinčić**, MD, PhD

Assist. Prof. **Branka Đurović**, MD, PhD

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

Assoc. Prof. **Marjan Marjanović**, MD, PhD

Prof. **Miodrag Ostojić**, MD, PhD, MSAAS

Assoc. Prof. **Ljiljana Pavlića**, MD, PhD

Prof. **Sava Perović**, MD, PhD, MSAAS

Prof. **Predrag Peško**, MD, PhD, FACS

Col. Assoc. Prof. **Ranko Raičević**, MD, PhD

Lt. Col. Assoc. Prof. **Zoran Roganović**, MD, PhD

Assoc. Prof. **Vojkan Stanić**, MD, PhD

Assist. Prof. **Dara Stefanović**, MD, PhD

Assist. Prof. **Vesna Šuljagić**, MD, PhD.

Prof. **Ljubomir Todorović**, DDM, PhD

Prof. **Mirjana Životić-Vanović**, MD, PhD

## Editorial staff

Sonja Andrić-Krivokuća, MD, MSc; Snežana Janković, MD;

Maja Marković, MD; Dragana Mučibabić, BA

### Technical editor

Milan Perovanović

### Proof reading

Saša Milošević

### Technical editing

Svetlana Stajić, Vesna Totić, Jelena Vasilj



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

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

The Journal is published monthly. Subscription: account with Uprava za javna plaćanja in Belgrade. Giro Account No. 840-941621-02 – VMA (za *Vojnosanitetski pregled*), PIB 102116082 to the foreign currency account with Narodna banka No: 54104-currency-549. Subscription prices per year: individuals 3 000,00 Din, and institutions 6 000,00 Din in Serbia, and foreign subscribers 100€.



## S A D R Ž A J / C O N T E N T S

### UVODNIK/EDITORIAL

*Silva Dobrić*

#### **Borba protiv pušenja**

Fight against smoking..... 111

### ORIGINALNI ČLANCI / ORIGINAL ARTICLES

*Radomir Matunović, Zdravko Mijailović, Dragan Tavčiovski, Zoran Čosić, Zoran Stajić*

#### **Tipovi dijastolne disfunkcije u predikciji funkcionskog oporavka vijabilnog miokarda**

Diastolic dysfunction types in the prediction of viable myocardium functional recovery ..... 113

*Neven Vavić, Ljiljana Ignjatović, Biljana Drašković, Rajko Hrvačević,  
Zoran Kovačević, Zoran Paunić*

#### **Efikasnost terapijskog monitoringa ciklosporina određivanjem C2 i PIK<sub>0-4</sub> tokom prva 24 meseca posle transplantacije bubrega**

Efficacy of therapeutic monitoring of cyclosporine through C2 and AUC<sub>0-4</sub> during the first 24 months following kidney transplantation ..... 119

*Vesna Danilović, Vanja Petrović, Dejan Marković, Zoran Aleksić*

#### **Histološka evaluacija efekata plazme bogate trombocitima i hidroksiapatita u procesu apeksogeneze: studija na eksperimentnim životinjama**

Histological evaluation of platelet rich plasma and hydroxiapatite in apexogenesis: study on experimental animals ..... 128

*Branislava Ivanović, Ivan Paunović, Đorđe Nikčević, Dane Cvijanović, Nevena Kalezić, Dragan Simić*

#### **Ambulatory arterial blood pressure monitoring in patients before and after thyroidectomy**

Ambulantni monitoring arterijskog krvnog pritiska kod bolesnika pre i posle tireoidektomije ..... 135

*Olivera Tričković-Janjić, Mirjana Apostolović, Mirjana Janošević, Gordana Filipović*

#### **Zavisnost dentalne starosti i antropometrijskih parametara**

#### **opšteg rasta i razvoja kod dece**

Correlation of dental age and anthropometric parameters of the overall growth and development in children ..... 141

*Emilija Jašović-Siveska, Vladimir Jašović*

#### **Povezanost kontrolisane hiperstimulacije ovarijuma kod bolesnica sa blagim oblikom endometrioze**

Efficacy of guided ovarian hyperstimulation in patients with mild type endometriosis ..... 147

*Miroslav Stojanović, Goran Stanojević, Milan Radojković, Aleksandar Zlatić, Ljiljana Jeremić, Branko Branković, Milan Jovanović, Miloš Kostov, Miodrag Zdravković, Dragan Milić*

#### **Bezbednost simultanih resekcija kolona i jetre u hirurškom lečenju karcinoma kolorektuma i sinhronih metastaza u jetri**

Safety of simultaneous colon and liver resection for colorectal liver metastases ..... 153

*Branislav Baškot, Zoran Janković, Slobodan Obradović, Rusović Siniša, Vjekoslav Orozović,  
Branko Gligić, Robert Jung, Vladimir Ivanović, Miodrag Pavlović, Nenad Ratković*

**Značaj identifikacije i lokalizacije *culprit* lezije perfuzionom scintigrafijom miokarda u  
indikaciji za perkutanu koronarnu intervenciju**

Diagnostic significance of myocardial perfusion scintigraphy in identification and localisation  
of culprit lesions in patients undergoing elective PTCA ..... 158

*Predrag Aleksić, Vladimir Bančević, Borislav Stijelja, Novak Milović,  
Perica Toševski, Zoran Čampara, Branko Košević, Dejan Mocović*

**Desetogodišnje iskustvo u primeni direktnih i antirefluksnih tehnika anastomoziranja  
uretera i ortotopske crevne neobešike nakon radikalne cistektomije**

On 10-year experience in the use of direct and antireflux techniques of anastomosis of ureter  
and orthotopic intestinal neobladder after radical cystectomy ..... 163

**AKTUELNE TEME / CURRENT TOPIC**

*Biljana Mihaljević, Ljubomir Jaković, Snežana Janković, Maja Peruničić Jovanović, Violeta  
Milošević, Boško Andelić, Aleksandra Sretenović, Milan Petrović*

**Mediastinal lymphomas differential diagnosis**

Limfomi medijastinuma – diferencijalna dijagnoza ..... 167

*Svetlana Dragojević, Branka Nikolić, Snežana Rakić, Vladimir Pažin, Srđan Dikić, Barbara Damjanović*

**Ethical legal aspects in assisted reproductive technologies**

Etičko-pravni aspekti asistiranih reproduktivnih tehnologija ..... 171

**KAZUISTIKA / CASE REPORTS**

*Vojkan Stanić, Tatjana Vulović, Davor Stamenović, Gordana Đorđević*

**Use of Marlex mesh with methylmethacrylate to repair large full-thickness defects after  
subtotal sternectomy caused by chondroma**

Primena Marlex mreže sa metilmetakrilatom za rekonstrukciju velikih punih defekata posle  
suptotalne sternektomije zbog hondroma ..... 175

**ISTORIJA MEDICINE / HISTORY OF MEDICINE**

*Vukašin Antić, Žarko Vuković*

**Australijska medicinska misija sa srpskom vojskom na Solunskom frontu**

Australian medical mission with the Serbian Army at the Salonika front ..... 179

**PRIKAZ KNJIGE / BOOK REVIEW**

*Stevan Litvinjenko*

**Ruski lekari u Srbiji i Crnoj Gori**

Russian physicians in Serbia and Montenegro ..... 184

**UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS** ..... 185



Bennett, Agnes Elizabeth Lloyd (1872–1960)

Dr Agnes Benet, prva žena lekar - sanitetski oficir u Britanskoj armiji, za vreme Prvog svetskog rata bila je na čelu australijske medicinske misije koje je u okviru Bolnica žena Škotske pružala sanitetsko obezbeđenje srpskoj vojsci na Solunskom frontu 1916. godine.

Bennett, Agnes Elisabet Lloyd (1872–1960)

Dr Agnes Benet, the first female physician - commissioned officer in the British Army, headed the Australian Medical Mission within the Scottish Women's Hospitals which offered medical support to the Serbian Army at the Salonika front in 1916 during World War I.



## Borba protiv pušenja

Fight against smoking

Silva Dobrić

Vojnomedicinska akademija, Institut za naučne informacije, Beograd

U Srbiji se 31. januar obeležava kao Nacionalni dan borbe protiv pušenja i poslednjih godina Ministarstvo zdravlja Republike Srbije ulaže velike napore u promovisanje aktivnosti vezanih za prevenciju i odvikavanje od pušenja. Inače, akcija „31. januar“ otpočeta je još pre 26 godina na inicijativu studenata medicine iz Tuzle i njihovog profesora farmakologije dr sc. med. Rajka Igića. Akcija se brzo proširila na ostale jugoslovenske republike, a bila je podržana i od strane nekoliko medicinskih fakulteta u Evropi. Čak je i Svetska zdravstvena organizacija (SZO) prepoznala značaj ove akcije za širu društvenu zajednicu proglašivši je za „najuspešniji podvig studenata medicine u Evropi“ 1991. godine. Nažalost, rat na prostorima bivše SFRJ prekinuo je započete aktivnosti, tako da je tek 2002. godine 31. januar u Srbiji napokon ustoličen kao Nacionalni dan borbe protiv pušenja. Osim u Srbiji, 31. januar se kao zvanični Dan borbe protiv pušenja obeležava još i u Republici Srpskoj, dok se u Sloveniji i, u nešto manjem obimu, u Federaciji BiH, tog dana, takođe, priređuju različite manifestacije posvećene kampanji protiv pušenja<sup>1</sup>.

Cilj obeležavanja ovog datuma jeste stvaranje svesti o tome da su pušenje i duvanski dim vodeći faktori rizika od nastanka mnogih bolesti. Prema podacima SZO, od bolesti direktno ili indirektno prouzrokovanih pušenjem umire skoro pet miliona ljudi, svakog dana njih 13 200, a očekuje se da će broj umrlih tokom sledećih 25 godina iznositi čak 10 miliona godišnje.

U Srbiji, prema nekim istraživanjima ima oko 3,5 miliona aktivnih pušača (svaki drugi muškarac i svaka treća žena su pušači), a brine podatak da je sve više mlađih koji ulaze u ovu kategoriju. Istraživanje sprovedeno 2003. godine širom Srbije, među učenicima sedmog i osmog razreda pokazalo je da je 54% ispitanika probalo cigarete, da su skoro 17% njih aktivni pušači, ali i da 54% onih koji već puše želi da prekine s tom navikom. Međutim, problem je što među pušačima prednjače zaposleni u zdravstvenim ustanovama koje bi, po red zaposlenih u obrazovnim institucijama, morali biti glavni nosioci aktivnosti u borbi protiv pušenja<sup>2</sup>.

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije odlučno je u nameri da dosledno sprovodi antipušačku kampanju striktno primenjujući Zakon o zabrani pušenja u zatvorenim prostorijama. Za nadzor sprovođenja zakona određeni su inspektor rada, zdravstveni i sanitarni inspektori. Za prekršioce zakona predviđena je kazna od 5 000–10 000 dinara, za rukovodioce 50 000 dinara, a za pravno lice 500 000 dinara. Pored kaznenih mera sprovodiće se i niz aktivnosti usmerenih na depolarizaciju pušenja u koju bi se trebalo, u prvom redu, uključiti zdravstveni radnici<sup>3</sup>.

U skladu s tim, a povodom 31. januara - Nacionalnog dana borbe protiv pušenja, Redakcija i Uredništvo Vojnosanitetsko pregleda pozivaju sve svoje čitaocе i saradnike da se uključe u kampanju Ministarstva zdravlja i da dadu svoj doprinos merama koje se danas sprovode širom planete u suzbijanju i odvikavanju od pušenja.

## LITERATURA

1. Žižić-Borjanović S, Jerinić M, Igić R. Twenty-five years of antismoking movement started by medical students: some further goals. Journal of BUON 2007; 12:181-4.
2. Dobrić S. Think about it![editorial]. Vojnosanit Pregl 2006; 63(10):855. (Serbian)
3. Editorial. Serbia against tobacco smoke. Available from: [http://www.Rts.co.yu/jedna\\_vest.asp?IDNews=140047](http://www.Rts.co.yu/jedna_vest.asp?IDNews=140047)

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

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



ŠEĆER



GOJAZNOST



MIŠIĆI

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

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

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

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





## Tipovi dijastolne disfunkcije u predikciji funkcionskog oporavka vijabilnog miokarda

Diastolic dysfunction types in the prediction of viable myocardium functional recovery

**Radomir Matunović, Zdravko Mijailović, Dragan Tavčiovski,  
Zoran Čosić, Zoran Stajić**

Vojnomedicinska akademija, Klinika za kardiologiju, Beograd

### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Bolesnici sa koronarnom bolešću i vijabilnim miokardom leve komore (LV) kao garantom kontraktilnog oporavka (CR), uprkos sniženoj ejeckcijskoj frakciji (EF), koja reprezentuje poremećenu sistolnu funkciju srca, mogu imati bolje preživljavanje nakon hirurške revaskularizacije – koronarnog arterijskog baipas grafta (CABG). Međutim, povezanost između CR nakon revaskularizacijskih procedura i poremećaja dijastolnog punjenja LV još uvek nije dovoljno ispitana. Cilj rada bio je da se utvrdi povezanost između različitih tipova poremećaja dijastolnog punjenja LV i CR bolesnika sa izraženom koronarnom bolešću i očuvanom ili sniženom sistolnom funkcijom srca podvrgnutih CABG. **Metode.** Studijom je obuhvaćeno 50 bolesnika. Stres ehokardiografskim testom kod svih bolesnika utvrđeno je prisustvo kontraktilne rezerve, bez obzira na stepen očuvanosti sistolne funkcije srca. Dijastolna funkcija srca određivana je dopler ehokardiografskom analizom transmitralnog protoka. Prema tipu dijastolnog punjenja LV bolesnici su bili podešeni u tri grupe (I – bolesnici sa poremećajem relaksacije LV, II – bolesnici sa pseudonormalizacijom i III – bolesnici sa restriktivnim tipom punjenja LV), a prema očuvanosti sistolne funkcije u po dve podgrupe (1. relativno očuvana sistolna funkcija – EF > 40% i 2. izražena disfunkcija LV – EF < 40%). Dva meseca pre i dva meseca nakon CABG utvrđivano je prisustvo CR na osnovu procene indeksa pokretljivosti (WMSI) LV, EF i pojave pratećih kardiovaskularnih dogadaja. **Rezultati.** Nakon CABG srednja vrednost WMSI LV imala je tendenciju opadanja u svim grupama: u I grupi ( $n = 12$ ) sa  $1,64 \pm 0,22$  na  $1,34 \pm 0,22$ , u II grupi ( $n = 22$ ) sa  $1,85 \pm 0,16$  na  $1,53 \pm 0,42$  i u III grupi ( $n = 26$ ) sa  $1,92 \pm 0,29$  na  $1,81 \pm 0,52$ . Najmanje poboljšanje sistolne funkcije prema vrednosti EF izraženo brojem bolesnika nađeno je u grupi bolesnika sa restriktivnim tipom punjenja LV (12, 53,8%), ka razliku od grupe sa pseudonormalizacijom (15, 78,9%). U grupi bolesnika sa restriktivnim tipom dijastolnog punjenja zabeležen je i najveći broj smrtnih ishoda – 6 (23,1%) i kardiovaskularnih komplikacija – 10 (38,5%). **Zaključak.** Bolesnici sa koronarnom bolešću i očuvanom kontraktilnom rezervom, kod kojih postoji restriktivni tip dijastolnog punjenja LV mogu imati nepovoljniji ishod nakon hirurške revaskularizacije u odnosu na bolesnike sa poremećenom relaksacijom ili pseudonormalizacijom.

### Ključne reči:

koronarna bolest; srce, funkcija leve komore; dijastola; ehokardiografija, stres; ehokardiografija, dopler; miokard, revaskularizacija; aortokoronarne premoščavane; lečenje, ishod; procena, istraživanja.

### Abstract

**Background/Aim.** It is well known that patients with coronary artery disease and viable tissue as a guarantee of contractile recovery (CR), despite of decreasing ejection fraction (EF) and systolic dysfunction, could have benefit from surgical revascularization. Therefore, relationship between diastolic filling type and early postoperative recovery and complications need to be established. The aim of this study was to investigate the relation between different left ventricular (LV) diastolic filling types and CR in patients after surgical revascularization with differently preserved systolic function. **Methods.** We investigated 60 patients. All of them had CR estimated by stress echocardiography regardless the extent of recovery of the heart systolic function. Echocardiographic evidence of diastolic dysfunction was estimated by Doppler examination of transmural diastolic flow. According to the derived different diastolic filling types the patients were divided into three groups: I – patients with disorder of LV relaxation, II – with pseudovascularisation, and III – with restrictive filling type, and according to the value of systolic function into two subgroups: 1) relatively recovered systolic function – EF > 40% and 2) pronounced LV dysfunction – EF < 40%. Echocardiographic evaluation was performed before and two week after surgical revascularization. In the preoperative period the medication therapy was optimized. We estimated CR by echocardiographic parameters but also by detection of cardiovascular events. **Results.** After CABG the mean value of WMSI LV tended to decrease in any groups: in the group I ( $n = 12$ ) from  $1.64 \pm 0.22$  to  $1.34 \pm 0.22$ ; in the group II ( $n = 22$ ) from  $1.85 \pm 0.16$  to  $1.53 \pm 0.42$ , and in the group III ( $n = 26$ ) from  $1.92 \pm 0.29$  to  $1.81 \pm 0.52$ . The lowest improvement of systolic function according to EF value expressed by the number of patients was found in the group of patients with restrictive LV filling type (12; 53.8%) as contrasting to the group with pseudonormalisation (15; 78.9%). In the group of patients with restrictive diastolic filling type also was recorded the highest number of lethal outcomes (6; 23.1%), as well as cardiovascular complications (10; 38.5%). **Conclusions.** Restrictive LV diastolic filling type was the marker of poor prognosis in the patients with clinical heart failure undergoing surgical revascularization. The patients with heart failure and preserved systolic function were associated with similar prognosis.

### Key words:

coronary disease; ventricular function, left; diastole; echocardiography, stress; echocardiography, doppler; myocardial revascularization; coronary artery bypass; treatment outcome; evaluation studies.

## Uvod

U poslednje vreme raste interesovanje za koncept „dijastolne disfunkcije“ (DD) kao uzroka srčane slabosti<sup>1–6</sup>. Nalaz simptoma i znakova srčane slabosti kod bolesnika sa očuvanom sistolnom funkcijom leve komore (LV) u poslednje vreme zavređuje izuzetnu pažnju<sup>7</sup>. Taj, naizgled, paradoxni nalaz prevaziđen je definisanjem pojma DD. Utvrđeno je da DD i pored očuvane sistolne funkcije može biti uzrok manifestne srčane slabosti. S druge strane, DD kod bolesnika sa već oštećenom sistolnom funkcijom srca može imati prognostičke implikacije na klinički status i lečenje. Utvrđeno je da relativno veliki broj bolesnika sa ishemijskom bolešću srca i očuvanom sistolnom funkcijom ima DD<sup>8</sup>. Definisanije DD objašnjava kliničke manifestacije srčane slabosti bolesnika sa očuvanom sistolnom funkcijom srca. Zahvaljujući razvoju dopler ehokardiografije u mogućnosti smo da odredimo stepen DD na osnovu odgovarajućih parametara<sup>9–11</sup>. Određivanje parametara sistolne funkcije nije dovoljno i tek dodatnom procenom parametara dijastolne funkcije leve komore dobijamo kompletne informacije o stanju srčane funkcije<sup>12</sup>.

U ishemiskoj bolesti srca, kod bolesnika sa višeudovnom bolešću, procena srčane funkcije neophodan je elemenat u zauzimanju stava o adekvatnom načinu lečenja. Kod bolesnika sa kompleksnim promenama na koronarnim krvnim sudovima indikovana je hirurška revaskularizacija miokarda. Uspešnost ove intervencije obično se vezuje za očuvanost sistolne funkcije srca. Ukoliko je sistolna funkcija srca očuvana i ukoliko je procenjeno prisustvo vijabilnog miokarda, oporavak nakon revaskularizacije miokarda je bolji i brži. Međutim, u poslednje vreme uočeno je da ni bolesnici sa očuvanom sistolnom funkcijom srca i optimalnim medikamentnim i hirurškim pristupom nemaju uvek adekvatan oporavak u smislu poboljšanja njihovog opštег stanja. I u ovom slučaju pokazalo se da nije dovoljna za prognozu i procenu uspešnosti tretmana samo procena sistolne funkcije srca<sup>13–16</sup>. Cilj naše studije bio je da se utvrdi značaj stepena DD kod bolesnika podvrgnutih revaskularizacionim procedurama.

Cilj rada bio je da se utvrdi povezanost različitih tipova dijastolnog punjenja i kontraktelnog oporavka bolesnika sa izraženom koronarnom bolešću i očuvanom ili sniženom sistolnom funkcijom srca, kojima je rađen koronarni arterijski bypass graft (CABG).

## Metode

Subjekti proučavanja u studiji bili su bolesnici sa ishemiskom bolešću srca i kliničkim znacima srčane slabosti koje su objektivizovane angiografskim nalazom na koronarnim krvnim sudovima i ehokardiografskim nalazom DD uključujući i procenjenu vrednost sistolne funkcije LV. Na osnovu angiografskog nalaza kod svih bolesnika konzilijarno je postavljana indikacija za kardiohiruršku intervenciju revaskularizacije miokarda. Svim bolesnicima određen je funkcijски status na osnovu kliničkih manifestacija srčane slabosti po *New York Heart Association* (NYHA) klasifikaciji. Kod

svih bolesnika utvrđeno je postojanje kontraktilne rezerve, kao kriterijuma za uspešnost revaskularizacijske procedure.

Kod svih bolesnika preoperativno je optimizovana konzervativna medikamentna terapija nitratima, *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE) inhibitorima, beta-blokatorima i diureticima. Hirurška revaskularizacija je svim bolesnicima urađena graftom vene safene i unutrašnje mamarne arterije. Koronarni arterijski bypass graft rađen je konvencionalnom tehnikom sa kardioplegijom kristaloidima.

Kriterijumi za isključivanje iz studije bili su: akutni infarkt, teške valvulne bolesti, ozbiljni poremećaji ritma, šećerna bolest, bubrežna slabost, prethodne operacije srca.

Radi najobjektivnije procene endokardijalnih kontura bolesnici su dva puta ehokardiografski ispitivani aparatom Sonos-5500 *Imaging System* (HP, Philips Medical Systems), sondom od 1,8 MHz i korišćenjem *harmonic imaging*. Segmentna analiza funkcije LV vršena je 16-segmentim modelom po preporuci *American Society of Echocardiography*. Vršeni su standardni parasternumski i apeksi pristupi u proceni funkcije LV u miru.

Ehokardiografska evaluacija bolesnika vršena je preoperativno i dve nedelje nakon hirurške revaskularizacije. Analizirani su parametri sistolne i dijastolne funkcije: ejekcijska frakcija (EF), E talas – maksimalna brzina kasne faze komorskog punjenja (E), A talas – maksimalna brzina rane faze komorskog punjenja (A), E/A, deceleracijsko vreme (dt(E)) i izovolumetrijsko vreme relaksacije (IVRT).

Dvodimenzionalna ehokardiografija uključivala je merenja enddijastolnog dijametra (EDD) LV, debljinu zida LV kao i procenu sistolne funkcije srca merenjem EF i utvrđivanjem indeksa pokretnjivosti (WMSI) LV.

Sistolna funkcija srca ehokardiografski procenjivana je veličinom EF merene *Simpson's biplane* metodom. Definisani su bolesnici sa relativno očuvanom sistolnom funkcijom (bolesnici kod kojih je procenjena veličina EF bila veća od 40%) i bolesnici kod kojih je utvrđeno postojanje izražene disfunkcije LV (sa vrednošću EF < 40%). Segmentna pokretnjivost zidova LV analizirana je na osnovu 16-segmentnog modela (gde je normalna pokretnjivost definisana sa 1, hipokinezija sa 2, akinezija sa 3 i diskinezija sa 4) čime je izračunavan WMSI LV.

Svi parametri dijastolnog punjenja određivani su u preseku 4 šupljine, pulsnim doplerom sa markerom na vrhu otvorene mitralne valvule. Ehokardiografski, na osnovu različitih tipova poremećaja dijastolnog punjenja LV, bolesnici su klasifikovani u tri grupe: I – grupa bolesnika sa poremećajem relaksacije LV, II – grupa bolesnika sa DD tipa pseudonormalizacije i III – grupa bolesnika sa restriktivnim tipom punjenja LV. Kriterijumi DD u odnosu na poremećenu relaksaciju bili su<sup>17, 18</sup>: odnos E/A < 1, dt(E) > 240 ms i IVRT > 100 ms; u odnosu na postojanje pseudonormalizacije uzimane su karakteristike: E/A > 1, dt(E) 160–240 ms i IVRT < 70 ms, a u odnosu na prisustvo restriktivnog punjenja LV: E/A > 1,5, dt(E) < 160 ms i IVRT < 70 ms. Sva merenja su ponavlјana više puta i srednja vrednost je uzimana za statističku analizu.

Pored metoda deskriptivne statistike, statistička značajnost između grupa određivana je kod kontinualnih obeležja

primenom Studentovog *t* testa. Klinički podaci poređeni su Mann-Whitney *U* testom, a *two-tailed t* test ili Kruskal-Wallis one-way Anova, korišćeni su kada je to bilo potrebno. Značajnost razlika distribucija diskontinualnih oboležja utvrđena je primenom  $\chi^2$  testa. Statistička značajnost podrazumevala je  $p < 0,05$ .

Radi analize značajnosti razlika između pojedinih parametara ustanovljena su dva nivoa značajnosti –  $p < 0,05$  i  $p < 0,01$ .

Demografske varijabile koje su se ispitivale bile su: godine starosti (kontinualno oboležje); kliničke varijabile: prisustvo stenoze glavnog stabla (da/ne); perioperativna smrtnost (da/ne); ehokardiografske varijabile: EF, WMSI LV (kontinualna vrednost za sve); dopler varijabile: odnos E/A, dt(E) (kontinualna vrednost) i prisustvo restriktivnog oštećenja punjenja (da/ne).

## Rezultati

U studiji koja je rađena u periodu od marta 2004. do marta 2006. godine bilo je uključeno 60 konsekutivnih bolesnika (31 muškarac i 29 žena), prosečne starosti  $63,1 \pm 5$  godina, sa koronarnom bolešću srca i simptomima i znacima srčane slabosti prema Framinghamskim kriterijumima, kojima je postavljena indikacija za hiruršku revaskularizaciju miokarda.

Svim bolesnicima je preoperativno učinjena koronarna angiografija, koja je pokazala prisustvo značajne koronarne opstruktivne bolesti srca. Svi bolesnici su ispunjavali kriterijume za sprovođenje kardiohirurške revaskularizacije miokarda, koja je indikovana od strane nadležnog konzilijuma. Kod 40 bolesnika (67%) nađena je tro-sudovna bolest sa značajnom stenozom proksimalnog se-

gmenta leve prednje descendente koronarne arterije (LAD), dok je kod ostalih nađeno značajno suženje glavnog stabla (6; 8,3%) ili dvosudovna bolest sa značajnom stenozom proksimalnog segmenta LAD i arterije cirkumfleks (ACX). Kod svih bolesnika sa trosudovnom bolešću u anamnezi je postojao ranije preležan infarkt miokarda. Prema NYHA funkcionalnoj klasifikaciji, 44 bolesnika (73%) pripadalo je III–IV funkcionalnoj klasi (tabela 1). Na osnovu stres ehokardiografije kod svih bolesnika utvrđeno je prisustvo odgovarajuće kontraktilne rezerve koja se karakterisala poboljšanjem kontraktilnosti i WMSI nakon stimulacije inotropnim agensima.

U zavisnosti od tipa dijastolnog punjenja LV svi bolesnici podeljeni su u tri grupe: I – grupa bolesnika sa prisutnom oštećenom relaksacijom LV (prosečna starost bolesnika iznosila je  $61,4 \pm 7,5$  godina), II – grupa bolesnika sa prisutnom pseudonormalizacijom (prosečna starost –  $63,3 \pm 7,5$  godina) i III – grupa bolesnika sa prisutnim restriktivnim punjenjem (prosečna starost –  $64,5 \pm 7,1$  godina). Svaka grupa bolesnika imala je dve podgrupe u odnosu na stepen očuvanosti LV izražene veličinom sistolne EF LV: podgrupa bolesnika sa poremećenom sistolnom funkcijom i sniženom EF LV (EF < 40%) i podgrupa bolesnika sa očuvanom EF LV (EF > 40%). Očuvanost sistolne funkcije LV izražavana je i veličinom EDD, kao i procenom WMSI (tabela 2).

U ranom postoperativnom periodu (dve nedelje nakon operacije) kod svih bolesnika praćena je pojava kardiovaskularnih komplikacija (infarkt miokarda, srčana dekompenzacija i ozbiljni poremećaji ritma), uključujući i smrtni ishod (tabela 3). U grupi bolesnika sa restriktivnim tipom dijastolnog punjenja zabeležen je najveći broj smrtnih ishoda (6; 23,1%) i kardiovaskularnih komplikacija (10; 38,5%) sa sig-

**Tabela 1**  
**Kliničke karakteristike bolesnika sa koronarnom bolešću i srčanom slabotiću**

NYHA * klasifikacija i koronarografski nalaz	Grupe bolesnika					
	oštećena relaksacija (n = 12)		pseudonormalizacija (n = 22)		restriktivno punjenje (n = 26)	
	broj	(%)	broj	(%)	broj	(%)
NYHA I-II	9	75	6	27,3	1	3,9
NYHA III-IV	3	25	16	72,7	25	96,1
Koronarografski nalaz						
3-sudovna bolest	6	50	15	68,2	19	73
2-sudovna bolest	5	41,6	6	27,3	3	11,6
left-main	1	8,3	1	4,5	4	15,4
Raniji infarkt miokarda	6	50	16	72,7	19	73

\* New York Heart Association

**Tabela 2**

**Ehokardiografski parametri bolesnika**

	Grupe bolesnika					
	oštećena relaksacija (n = 12)		pseudonormalizacija (n = 22)		restriktivno punjenje (n = 26)	
Ejekcijska frakcija (EF)	EF < 40%	EF > 40%	EF < 40%	EF > 40%	EF < 40%	EF > 40%
broj bolesnika (%)	4 (33,3%)	8 (66,7%)	14 (63,6%)	8 (36,3%)	19 (73,1%)	7 (26,9%)
EDD LV* (mm)	51,2 ± 6,6		53,1 ± 5,4		53,9 ± 7,1	
Prosečna EF (%)	42,0 ± 4,6 <sup>†</sup>		34,23 ± 6,4		31,25 ± 6,6 <sup>†</sup>	
WMSI LV <sup>†</sup>	1,64 ± 0,22 <sup>‡</sup>		1,85 ± 0,16		1,92 ± 0,29 <sup>‡</sup>	

\* enddiastolna dimenzija leve komore; <sup>†</sup> indeks pokretljivosti leve komore; <sup>‡</sup> razlike između grupa  $p < 0,01$

**Tabela 3**

	Grupe bolesnika					
	oštećena relaksacija (n = 12)		pseudonormalizacija (n = 22)		restriktivno punjenje (n = 26)	
Ejekcijska frakcija (EF) broj bolesnika	EF < 40% 4	EF > 40% 8	EF < 40% 14	EF > 40% 8	EF < 40% 21	EF > 40% 5
postoperativni mortalitet	0	0	1	2	4	2
postoperativne kardiovaskularne komplikacije	1 (25%) 2 (16,6%)	1 (12,5%)	4 (30,8%) 6 (27,3%)*	2 (28,6%)	6 (28,6%) 10 (38,5%)*	4 (80%)

\* razlike između grupa  $p < 0,01$ 

nifikantnom značajnošću, za razliku od grupe sa poremećenom relaksacijom gde nije bilo smrtnih ishoda, odnosno gde je samo kod jednog bolesnika zabeležena pojava ventrikularne ekstrasistolne aritmije stepena Lown IVa, a kod jednog manji perioperativni infarkt. U odnosu na sistolnu funkciju srca, registrovan je veći broj kardiovaskularnih dogadaja i smrtnih ishoda kod bolesnika sa sniženom EF, ali je statistička značajnost bila veća kod bolesnika koji su imali dodatno prisustvo DD.

U grupi sa restriktivnim punjenjem preoperativno nađen je i najveći stepen sistolne disfunkcije, tj. prosečna vrednost EF bila je najniža (31,25%), za razliku od vrednosti nađene u grupi sa oštećenom relaksacijom (42,0%,  $p < 0,001$ ).

Nakon dve nedelje učinjena je ponovna dopler ehokardiografska analiza preživelih bolesnika. Poboljšanje srčane funkcije definisano je sa registrovanim porastom EF od najmanje 5%, odnosno smanjenja vrednosti WMSI LV za najmanje 0,3.

Ehokardiografske karakteristike bolesnika pojedinih grupa pre i nakon 10–15 dana od uspešne kardiohirurške intervencije date su u tabeli 4.

Najmanje poboljšanje sistolne funkcije prema vrednosti EF izraženo brojem bolesnika nađeno je u grupi bolesnika sa restriktivnim tipom punjenja LV (12; 53,8%), za razliku od grupe sa pseudonormalizacijom (15; 78,9%) (tabela 5).

### Diskusija

Konsenzus o dijagnostičkim kriterijumima za dijastolnu srčanu slabost još uvek nije ustavljen, ali u praksi se najčešće koriste sledeći ehokardiografski parametri: E, A, odnos E/A, IVRT i dt(E). Na osnovu vrednosti ovih parametara moguće je izdvojiti nekoliko oblika dijastolne srčane slabosti<sup>15–18</sup>, počev od najblažeg oblika koji se definiše poremećajem relaksacije, do najtežeg oblika koji se definiše restriktivnim punjenjem. Ovi entiteti mogu biti zastupljeni kod različitih srčanih oboljenja, kod sistolne disfunkcije, ali i u slučaju kada su parametri sistolne funkcije očuvani<sup>19</sup>. U radu su pokazana naša iskustva sa nalazom DD kod bolesnika sa ishemijkom bolešću srca operisanih zbog ozbiljne koronarne bolesti srca.

**Tabela 4**

### Ehokardiografski parametri sistolne i dijastolne funkcije pre i posle intervencije

Parametri	oštećena relaksacija (n=12)		pseudonormalizacija (n=22)		restriktivno punjenje (n=26)	
	pre	posle	pre	posle	pre	posle
EF LV* (%)	42,0±4,6	46,3±3,5	34,23±6,4	37,0±4,2	31,25±6,6	33,0±3,3
WMSI <sup>†</sup> LV	1,64±0,22	1,34±0,22	1,85±0,16	1,53±0,42	1,92±0,29	1,81±0,52
E <sup>‡</sup> (cm/s)	49,7±10,1	51,2±12,1	79,5±20,2	90,3±15,3	92,2±18,2	87,7±17,1
A <sup>§</sup> (cm/s)	72,1±17,3	68,2±15,6	73,5±19,1	70,2±20,2	36,5±24,4**	32,1±18,6**
E/A	0,69±0,31	0,75±0,12	1,10±0,18	1,29±0,42	2,53±0,54	27,4±0,21
dt(E) <sup>  </sup> (s)	0,19±0,05	0,17±0,07	0,17±0,03	0,18±0,06	0,13±0,03	0,10±0,04
IVRT <sup>¶</sup> (s)	0,13±0,03	0,12±0,04	0,09±0,02	0,09±0,03	0,06±0,05	0,07±0,03

\*\*Razlike među podgrupama,  $p < 0,05$ ;\* Ejekcijska frakcija leve komore; <sup>†</sup> indeks pokretljivosti leve komore; <sup>‡</sup> maksimalna brzina rane faze dijastolnog punjenja; <sup>§</sup> maksimalna brzina kasne faze dijastolnog punjenja; <sup>||</sup> vreme deceleracije; <sup>¶</sup> izovolumetrijsko vreme relaksacije**Tabela 5**

### Poboljšanje ejekcijske frakcije bolesnika nakon hirurške revaskularizacije

	Grupe bolesnika					
	oštećena relaksacija (n = 12)		pseudonormalizacija (n = 22)		restriktivno punjenje (n = 26)	
Ejekcijska frakcija (EF) preživi bolesnici (broj)	EF < 40% 4	EF > 40% 8	EF < 40% 13	EF > 40% 6	EF < 40% 17	EF > 40% 3
poboljšanje EF (broj, %)	2 (50%) 10 (83,3%)	8 (100%)	11 (84,6%) 15 (78,9%)*	5 (83,3%)	10 (58,8%) 12 (53,8%)*	2 (66,6%)

\*Razlike među grupama  $p < 0,01$

Bolesnici sa izraženom koronarnom bolešću su kandidati za revaskularizaciju srca. Dosada je, uglavnom, praćena sistolna funkcija kao referentna za uspešnost i prognozu funkcionalnog i kliničkog poboljšanja kod ovih bolesnika. Kako koncept DD ne mora biti zavisan od sistolne funkcije, ispituje se uloga stepena DD u oporavku i lečenju ovih bolesnika, kako posle konzervativnog tretmana, tako i posle neke od revaskularizacijskih procedura. Kandidati za hiruršku revaskularizaciju obično su kompleksni bolesnici. U našoj studiji to su bili bolesnici sa prosečnim godinama starosti od 63,1 godine i 80% ih je bilo u III i IV klasifikacijskoj grupi po NYHA. Angiografski, kod 12% tih bolesnika konstatovana je stenoza glavnog stabla, a kod 80% trosudovna bolest. Kod 70% bolesnika postojala je istorija ranije preležanog infarkta (tabela 1). Svi bolesnici imali su jedan od oblika dijastolne srčane slabosti, mada je kod čak 46% tih bolesnika nađena relativno očuvana sistolna funkcija sa EF > 40%. Od toga je najteži oblik DD imalo čak 14% bolesnika.

Utvrđili smo da je veličina EF bila u dobroj korelaciji sa kontraktilnom funkcijom srca izraženom WMSI LV, ali i stepenom izraženosti DD. Sa druge strane, parametar EDD LV nije bio u statistički značajnoj korelaciji u odnosu na oblike DD (tabela 2). U grupi bolesnika sa restriktivnim punjenjem LV utvrđena je najniža vrednost EF, najveća dimenzija enddijastolnog dijametra LV, kao i najviši WMSI LK i nalazi ukazuju da je restriktivni tip punjenja LV najteži tip DD. Kod 73,1% bolesnika sa restriktivnim punjenjem utvrđena je sistolna disfunkcija LV sa EF < 40%, za razliku od 33,3% bolesnika sa sistolnom disfunkcijom LV u grupi bolesnika sa oštećenom relaksacijom (tabela 2).

Bolesnici su praćeni na osnovu kliničkih karakteristika uključujući i perioperativni mortalitet. Svi bolesnici bili su kompleksi i relativno ugroženi zbog ozbiljnih promena na koronarnim krvnim sudovima, te su i intervencije izvođene pod povišenim rizikom. Registrovano je 18% perioperativnih smrtnih slučajeva, i to najviše u grupi bolesnika sa restriktivnim punjenjem (23,1%), zatim kod 13,6% bolesnika sa pseudonormalizacijom, dok ih nije bilo kod bolesnika sa oštećenom relaksacijom. Takođe, u grupi bolesnika sa restriktivnim punjenjem, u najvećem broju – kod 38,5% bolesnika, regis-

trovano je prisustvo ostalih kardiovaskularnih komplikacija kao što su novonastali infarkt, maligne aritmije i ili simptomi i znaci srčane dekompenzacije (tabela 3).

Ehokardiografski parametri sistolne i dijastolne funkcije pre i neposredno nakon intervencije nisu se značajno promenili u toku dve nedelje, ali su bili značajno različiti u odnosu na pojedine grupe bolesnika po kojima su grupe i definisane.

Što se tiče EF kao pokazatelja globalne funkcije srca, već nakon dve nedelje od hirurške revaskularizacije ona se popravila kod 83,3% bolesnika sa oštećenom relaksacijom, kod 78,9% bolesnika u grupi sa pseudonormalizacijom i kod samo 53,8% bolesnika sa restriktivnim punjenjem. U navedenom oporavku registrovana je značajna razlika između grupa  $p < 0,01$  (tabela 5).

Prognostički značaj DD utvrđen je već kod bolesnika sa dilatativnom i restriktivnom kardiomiopatijom, ali i kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda<sup>19-22</sup>. U izvesnim studijama dt(E) se uzima kao najsnazniji nezavisni prediktor loše prognoze kod bolesnika sa simptomatskom ili asymptomaticom sistolnom disfunkcijom LV. Prediktore smanjenja preživljavanja nakon CABG još treba utvrditi u opštoj populaciji. Mada je indikativna, relacija između mortaliteta i značajnih kliničkih događaja nakon CABG i poremećaja dijastolnog punjenja još nije dovoljno istražena. Slični nalazi o odnosu perioperativnog mortaliteta i DD opisani su i u ranim studijama<sup>23,24</sup>.

Ograničenja i u našoj studiji su standardna: mali broj bolesnika i kratko postoperativno praćenje. Dobro osmišljena multicentarska studija u cilju procene značaja DD kod bolesnika podvrgnutih revaskularizaciji miokarda možda bi donela preciznije zaključke i, u svakom slučaju, mnogo bolje rasvetila ovaj problem u kliničkoj praksi.

### Zaključak

Nakon hirurške revaskularizacije urađene bolesnicima sa koronarnom bolešću i očuvanom kontraktilnom rezervom nepovoljniji ishod mogu imati bolesnici sa restriktivnim tipom punjenja u odnosu na bolesnike sa poremećenom relaksacijom ili pseudonormalizacijom.

### LITERATURA

1. Vasan RS, Benjamin EJ. Diastolic heart failure – no time to relax. N Engl J Med 2001; 344(1): 56–9.
2. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. Circulation 2002; 105(11): 1387–93.
3. Ahmed A. Management of diastolic heart failure in older adults. BMJ 2004; 328(7448): 1114.
4. Vasan RS. Diastolic heart failure. BMJ 2003; 327(7425): 1181–2.
5. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. Circulation 2002; 105(12): 1503–8.
6. Chen HH, Lainchbury JG, Senni M, Bailey KR, Redfield MM. Diastolic heart failure in the community: clinical profile, natural history, therapy, and impact of proposed diagnostic criteria. J Card Fail 2002; 8(5): 279–87.
7. Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJ. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from "diastolic heart failure" or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. BMJ 2000; 321(7255): 215–8.
8. Petrie MC, Hogg K, Caruana L, McMurray JJ. Poor concordance of commonly used echocardiographic measures of left ventricular diastolic function in patients with suspected heart failure but preserved systolic function: is there a reliable echocardiographic measure of diastolic dysfunction? Heart 2004; 90(5): 511–7.
9. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. Circulation 2000; 101(17): 2118–21.
10. Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiogra-

- phy: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9(5): 736–60.
11. Petrie MC, Caruana L, Berry C, McMurray JJ. "Diastolic heart failure" or heart failure caused by subtle left ventricular systolic dysfunction? *Heart* 2002; 87(1): 29–31.
  12. Willenheimer RB, Israelsson BA, Cline CM, Erhardt LR. Simplified echocardiography in the diagnosis of heart failure. *Scand Cardiovasc J* 1997; 31(1): 9–16.
  13. Fischer M, Baessler A, Hense HW, Hengstenberg C, Muscholl M, Holmer S, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J* 2003; 24(4): 320–8.
  14. Brutsaert DL. Diagnosing primary diastolic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21(2): 94–6.
  15. Appleton CP, Fristenberg MS, Garcia MJ, Thomas JD. The echo-Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. A current perspective. *Cardiol Clin* 2000; 18(3): 513–46, ix.
  16. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289(2): 194–202.
  17. Cabbill JM, Horan M, Quigley P, Maurer B, McDonald K. Doppler-echocardiographic indices of diastolic function in heart failure admissions with preserved left ventricular systolic function. *Eur J Heart Fail* 2002; 4(4): 473–8.
  18. Farias CA, Rodriguez L, Garcia MJ, Sun JP, Klein AL, Thomas JD. Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12(8): 609–17.
  19. Yip G, Wang M, Zhang Y, Fung JW, Ho PY, Sanderson JE. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart* 2002; 87(2): 121–5.
  20. Vaskelyte J, Stasikute N, Kinduris S, Ereminiene E. Coronary artery bypass grafting in patients with severe left ventricular dysfunction: predictive significance of left ventricular diastolic filling pattern. *Eur J Echocardiogr* 2001; 2(1): 62–7.
  21. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik AJ. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994; 90(6): 2772–9.
  22. Cerisano G, Bolognese L, Carrabba N, Buonamici P, Santoro GM, Antonucci D, et al. Doppler-derived mitral deceleration time: an early strong predictor of left ventricular remodeling after reperfused anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99(2): 230–6.
  23. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, Silva P, Imparato A, Corrà U, et al. Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(2): 383–90.
  24. Milano CA, White WD, Smith LR, Jones RH, Lowe JE, Smith PK, et al. Coronary artery bypass in patients with severely depressed ventricular function. *Ann Thorac Surg* 1993; 56(3): 487–93.

Rad je primljen 25. VI 2007.



## Efikasnost terapijskog monitoringa ciklosporina određivanjem C2 i PIK<sub>0-4</sub> tokom prva 24 meseca posle transplantacije bubrega

Efficacy of therapeutic monitoring of cyclosporine through C2 and AUC<sub>0-4</sub> during the first 24 months following kidney transplantation

Neven Vavić\*, Ljiljana Ignjatović\*, Biljana Drašković†, Rajko Hrvacević\*, Zoran Kovačević\*, Zoran Paunić\*

Vojnomedicinska akademija, \*Klinika za nefrologiju, †Institut za medicinska istraživanja, Beograd

### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Poslednjih godina pokazano je da terapijski monitoring (TDM) ciklosporina (CyA) merenjem koncentracije leka u krvi dva sata posle primene (C2) i izračunavanjem površine ispod krive nivoa leka u krvi u funkciji vremena (PIK) dobro koreliše sa kliničkim odgovorom kod bolesnika sa transplantiranim bubrežima. Cilj rada bio je da se analizira klinička efikasnost i primenljivost ovakvog TDM u grupi bolesnika sa transplantiranim bubrežima tokom prva 24 meseca posle transplantacije (Tx). **Metode.** Ova studija obuhvatala je ukupno 50 bolesnika kod kojih je bila urađena Tx bubreža od živog davaoca koji su bili podešavljeni u dve grupe: u prvoj grupi bilo je 25 bolesnika kod kojih je doza CyA podešavana prema ciljnim vrednostima C2 i PIK<sub>0-4</sub>, a u drugoj grupi bilo je takođe 25 bolesnika kod kojih je, međutim, doza istog leka podešavana prema ciljnoj koncentraciji leka u krvi koja je izmerena pre primene naredne doze leka (C0). **Rezultati.** Šestog dana posle Tx prosečna dnevna doza CyA u grupi C2 bila je  $10,1 \pm 0,8$  mg/kg, a u grupi C0  $7,6 \pm 1,6$  ( $p < 0,05$ ), dok su posle mesec dana prosečne dnevne doze leka u obe grupe bile slične ( $6,6 \pm 2,3$  prema  $6,2 \pm 1,7$ ;  $p = NS$ ). U grupi C2 ciljne C2/PIK<sub>0-4</sub> (C2 1 700 ng/ml, PIK<sub>0-4</sub> 4 400 ng · h/ml) 6. dana dostiglo je 36,3%, a 14. dana 76% bolesnika. Ciljni PIK<sub>0-4</sub> je, u odnosu na C2, dostigao veći broj bolesnika. Maksimalne koncentracije CyA u krvi registrovane su dva sata od primene (C2), a u odnosu na koncentracije posle prvog i trećeg sata (C1 i C3), C2 najbolje je korelisan sa PIK<sub>0-4</sub> tokom prve nedelje posle Tx. Tokom prve dve godine posle Tx, ukupno je registrirano 13 (52%) epizoda akutnog odbacivanja (AR) grafta u grupi C0 i pet epizoda AR (20%) u grupi C2 ( $p = 0,03$ ), pri čemu je svih pet epizoda steroid-rezistentnog AR registrovano kod bolesnika u grupi C0 ( $p = 0,02$ ). Svi bolesnici u grupi C2 koji su imali AR, imali su i niži C2 za vreme AR, u

odnosu na bolesnike bez odbacivanja (933,8 ng/ml prema 1 364,2 ng/ml,  $p = 0,008$ ), dok u istoj grupi nije bilo statistički značajne razlike u prosečnim C0 kod bolesnika sa i bez AR (263,2 ng/ml prema 240,0 ng/ml,  $p = NS$ ). Kod bolesnika sa AR u grupi C0 prosečni C0 u trenutku AR bio je 227,1 ng/ml, a 227,7 ng/ml ( $p = NS$ ) kod bolesnika koji nisu imali AR. Pet bolesnika u grupi C2 nisu postigli ciljne vrednosti C2/PIK<sub>0-4</sub> tokom prvih 30 dana, a ovi bolesnici nisu imali veću učestalost AR, niti su imali lošiju funkciju grafta posle 24 meseca u odnosu na bolesnike koji su dostigli ciljne koncentracije leka. Akutnu CyA nefrotoksičnost tokom prve godine imalo je 68% bolesnika u grupi C2 i 52% bolesnika u grupi C0 ( $p = NS$ ). Kod sedam bolesnika (28%) u grupi C2 i šest bolesnika (24%) u grupi C0 ( $p = NS$ ) prekinuta je primena CyA zbog nefrotoksičnosti u periodu od prve dve godine posle Tx. Bolesnici kod kojih je CyA doziran preko C2/PIK<sub>0-4</sub> imali su bolju neposrednu funkciju grafta. Kasnija funkcija grafta bila je dobra i nije se razlikovala u posmatranim grupama. **Zaključak.** Kod bolesnika kod kojih je primenjen TDM CyA merenjem C2 i PIK<sub>0-4</sub>, učestalost AR tokom prva 24 meseca posle Tx bila je statistički značajno niža, a epizode AR imale su blaži tok. Koncentracija leka u krvi dva sata posle primene je, za razliku od C0, bio dobar predskazatelj AR. Kod bolesnika kod kojih je primenjen ovaj vid TDM, primenjene su statistički značajno veće doze leka tokom prvog meseca posle Tx. Manji broj bolesnika postigao je ciljne C2/PIK<sub>0-4</sub> u ranom periodu posle Tx, a PIK<sub>0-4</sub> je, u odnosu na C2, dostigao veći broj bolesnika. Učestalost neželjenih efekata, potreba za prekidom primene leka, kao i dugoročna funkcija grafta bili su slični u ispitivanim grupama.

### Ključne reči:

transplantacija bubreža; ciklosporini; lekovi, odnos doza-reakcija; graft, preživljavanje; graft, odbacivanje.

### Abstract

**Background/Aim.** Cyclosporine (CyA) therapeutic drug monitoring (TDM) through the measurement of drug concentration in blood two hours after the administration (C2),

and/or according to the calculated value of the area under the concentration – time curve during the first four hours following administration (AUC<sub>0-4</sub>) shows favourable correlation with clinical manifestations in patients with kidney transplantation (Tx). The aim of this study was to analyze clinical effi-

ciency and usability of TDM CyA through C2 and AUC<sub>0-4</sub> in the group of our kidney transplanted patients during the first 24 months following Tx. **Methods.** The study included 50 patients who had undergone kidney Tx using living donors at the Clinic of Nephrology Military Medical Academy, from 1996 to 2003. The first group (group C2) consisted of 25 patients in whom CyA dose was adjusted according to the target C2 and AUC<sub>0-4</sub> (calculated by the regression formula based on C1, C2 and C3), while the second group (group C0) consisted of 25 "historical" patients in whom the dose of this drug was adjusted according to C0. **Results.** On the 6th day the average daily dose of CyA in the group C2 was  $10.1 \pm 0.8$  mg/kg, while in the group C0 it was  $7.6 \pm 1.6$  ( $p < 0.05$ ). One month following the Tx, daily drug doses were quite similar in the two observed groups (6.2 mg/kg in C0 and 6.6 mg/kg in group C2,  $p = \text{NS}$ ). In the group C2, target C2/AUC<sub>0-4</sub> (C2 1 700 ng/ml, AUC<sub>0-4</sub> 4 400 ng h/ml) on the sixth day was achieved in 36.3%, and on day 14 in 76% of the patients. The target AUC<sub>0-4</sub>, in relation with C2, in each observed time interval was reached in the higher number of patients. Maximum CyA concentrations in the group C2 were registered 2 hours following the administration (C2), when compared with the concentrations registered after the first and the third hour (C1 and C3). In relation with C1 and C3, C2 concentration correlated most favorably with AUC<sub>0-4</sub>, both on the 6th ( $r = 0.85$ ) and on the 9th day ( $r = 0.87$ ). During the first three months following the Tx, in the group C0, 10 episodes (40%) of acute cell rejection (AR) were registered, while in the group C2, two episodes (8%,  $p = 0.07$ ) were registered; in the observed period covering the first two years, a total of 13 (52%) AR episodes in the group C0 and 5 AR episodes (20%) in the group C2 ( $p = 0.03$ ) were registered. All of five episodes of steroid resistant AR were registered in the group C0. In the group C2, all five patients with AR had lower C2 during AR: the average C2 at the moment of AR was 933.8 ng/ml, and in the patients without rejections was 1 364.2 ng/ml ( $p = 0.008$ ). In the same group, the average C0 at the

moment of AR was 263.2 ng/ml, and 240.0 ng/ml ( $p = 0.486$ ) in the patients without AR. In the C0 group, average C0 concentration at the moment of AR was 227.1 ng/ml, while in the patients without AR it was 227.7 ng/ml ( $p = 0.95$ ). Totally 68% of the patients showed signs of acute CyA nephrotoxicity during the first year in the group C2, and 52% in the group C0 ( $p = 0.38$ ). In seven patients (28%) of the group C2 and six patients of the group C0 (24%,  $p = 0.96$ ) in the first two years following Tx, administration of CyA was interrupted due to nephrotoxicity. Overall graft function was good in both groups during the period of two years. One graft was lost in the group C0 due to chronic allograft nephropathy. The patients in the group C2 had better early and the same late graft function. Five patients in the group C2 who did not reach the target C2/AUC during the first 30 days, did not have more AR or worse graft function, comparing with the patients who reached the target concentrations. **Conclusion.** In the patients with CyA TDM through with the C2 and AUC<sub>0-4</sub>, AR frequency was considerably lower, and AR episodes had a milder flow than in those with CyA TDM through the C0. The drug concentration in blood two hours after administration (C2) was a good predictor of acute graft rejection, while C0 failed to point to the patients with the insufficient drug concentration. Higher drug doses were administered in the group C2 during the first month following Tx, and these patients did not show significantly higher frequency of acute nephrotoxicity and more frequent requirement of the drug use interruption. Graft function in both groups was good during the period of two years. CyA dose determination through C2 and AUC<sub>0-4</sub> is efficient TDM method, relatively simple for use in day to day clinical practice.

#### Key words:

kidney transplantation; cyclosporins; dose-response relationship, drug; graft survival; graft rejection.

## Uvod

Ciklosporin (CyA) je imunosupresivni lek sa malom terapijskom širinom u doziranju, pa je tokom njegove primene neophodno pažljivo podešavanje doze da bi se postigla željena klinička efikasnost i izbegli neželjeni efekti<sup>1</sup>. Merenje koncentracije CyA u krvi pre primene naredne doze (C0) i doziranje leka na osnovu ove koncentracije već dugo predstavlja osnovu terapijskog monitoringa (TDM) ovoga leka<sup>2</sup>. Poslednjih godina pokazano je da C0 ne koreliše dobro sa epizodama akutnog odbacivanja (AR), niti sa neželjenim efektima leka<sup>3</sup>.

Novije studije pokazale su da je faza resorpcije, a ne eliminacija, od primarne važnosti za efikasnost CyA<sup>4</sup>. Takođe, pokazano je da površina ispod krive nivoa leka u funkciji vremena tokom prva četiri sata od primene (PIK<sub>0-4</sub>) adekvatno odražava stepen resorpcije CyA i ukupnu izloženost organizma leku (budući da ima odličnu korelaciju sa AUC<sub>0-12</sub>), kao i da ima dobru povezanost sa kliničkom efikasnošću i neželjenim efektima leka. U cilju još racionalnije primene TDM CyA u svakodnevnoj kliničkoj praksi, Mahalati i sar.<sup>5</sup> koristili su regresionu formulu za izračunavanje PIK<sub>0-4</sub>, uzimajući u obzir samo koncentracije CyA tokom prva tri sata

posle primene leka (C1, C2 i C3), budući da su, kod svojih bolesnika, pokazali da ovako izračunati PIK<sub>0-4</sub> odlično koreliše sa stvarnim PIK<sub>0-4</sub>, koji je dobijen na uobičajeni način modelom nezavisnog pristupa. Takođe, pokazano je da od svih pojedinačnih vremena tokom faze resorpcije, koncentracija leka dva sata posle primene (C2) najbolje koreliše sa PIK<sub>0-4</sub><sup>6</sup>. Primena ovih farmakokinetskih saznanja u kliničkim ispitivanjima ukazala su da TDM CyA određivanjem PIK<sub>0-4</sub> i C2 može imati za posledicu manju učestalost AR i nefrotoksičnosti posle transplantacije (Tx) bubrega<sup>7</sup>.

Ciljne vrednosti C2 i PIK<sub>0-4</sub>, koje su poslednjih godina predložene, uglavnom se odnose na period do prve godine posle Tx, ali još uvek ne postoje opšte prihvaćene preporuke poželjnih koncentracija ovih parametara za kasniji period<sup>8</sup>. Osim toga, značajne interindividualne, rasne i druge specifičnosti nameću proveru izvodljivosti ovakvog načina TDM i kod naših bolesnika.

U radu smo analizirali farmakokinetske karakteristike (primenjene doze, postignute ciljne koncentracije leka), kao i kliničke parametre (učestalost AR, neželjeni efekti leka, funkcija grafta) u grupi bolesnika sa transplantiranim bubrežima kod kojih je bio primenjen TDM CyA preko C2 i PIK<sub>0-4</sub> tokom prva 24 meseca posle Tx. Rezultate smo uporedili sa re-

zultatima u ranijoj („istorijskoj“) grupi transplantiranih bolesnika, kod kojih je TDM leka obavljan preko C0.

## Metode

Ispitivanjem je obuhvaćeno 50 bolesnika kod kojih je urađena Tx bubrega od živog donora u Klinici za nefrologiju VMA u periodu od 1996. do 2003. godine. Bolesnici su bili informisani o ciljevima i načinu izvođenja studije, a pre uključivanja u studiju dali su svoj pisani pristanak za učestovanje u studiji.

Bolesnici su bili podeljeni u dve grupe: prvu grupu (C2 grupu) činilo je 25 bolesnika, kod kojih je Tx bubrega obavljena u periodu od oktobra 2001. do januara 2003. godine, kod kojih je doza CyA podešavana prema cilnjim vrednostima C2 i PIK<sub>0-4</sub>. Drugu grupu (C0 grupu) je činilo 25 bolesnika kod kojih je Tx bubrega urađena u periodu od novembra 1996. do aprila 2001. godine na istoj klinici, kod kojih je doza CyA podešavana prema cilnjim vrednostima C0.

Studija je bila otvorena, nerandomizovana, urađena u jednom centru. Podaci za grupu C2 dobijeni su prospektivno, a za grupu C0 retrospektivno.

Kriterijumi za uključenje u studiju bili su prva transplantacija bubrega od živog davaoca, trostruka imunosupresivna terapija posle Tx i mali imunološki rizik recipijenta. U studiju nisu bili uključeni bolesnici kod kojih je izvršena kadaverična Tx, druga Tx bubrega, bolesnici kod kojih je primenjena indukciona terapija sa biološkim antitelima, bolesnici koji su pre Tx imali titar citotoksičnih antitela u serumu veći od 50% i bolesnici koji su predhodno imali pozitivnu ukrštenu reakciju sa donorom.

Kod svih bolesnika primenjena je sledeća imunosupresivna terapija: kortikosteroidi (metilprednizolon – Lemod Solu, Hemofarm; Pronizon, Galenika), mikofenolat mofetil (CellCept, Roche Laboratories) i ciklosporin (Neoral, Novartis Pharma).

Kortikosteroidi su primenjivani prema protokolu odeljenja: 500 mg intravenski (*iv*) tokom Tx, 250 mg/*dan* *iv* naredna dva dana, 125 mg *iv* sledeća dva dana, 1,5 mg/kg *iv* naredna tri dana, a posle toga peroralnim putem, sa postepenim smanjenjem doze leka na 0,3 mg/kg mesec dana posle Tx, 10 mg dnevno do prve godine i 10 mg svaki drugi dan tokom druge godine posle Tx. Mikofenolat mofetil primenjivan je peroralno, u dozi od 1,0 g/12 h. Sa primenom leka otpočinjano je dva dana pre Tx, a tokom primene nije određena koncentracija leka u krvi. Ciklosporin je primenjivan peroralno, pod kontrolom medicinskog osoblja tokom boravka u bolnici, u obliku rastvora tokom prvih 14 dana, a kasnije u obliku rastvora ili kapsula, zavisno od dostupnosti oblika leka ili želje bolesnika. Sa primenom leka otpočinjano je na dan Tx, u 5 h, u dozi od 6 mg/kg. Kada je sledećeg dana koncentracija kreatinina u krvi bila manja za 30% u odnosu na vrednosti pre Tx, ukupna dnevna doza leka povećavana je na 10–12 mg/kg. Lek je primenjivan u dve dnevne doze, sa vremenskim intervalom od 12 h između primenjenih doza, u 8 h i 20 h. Prilagođavanje doze CyA u grupi C2 vršeno je prema algoritmu koji su prikazali Cole i sar.<sup>9</sup> Kod bolesnika koji su imali odloženu funkciju grafta ili kada je postojalo

AR koje nije moglo biti sanirano primenom kortikosteroida, primenjivan je antitimocitni globulin (*Anti-Tymocite globulin* – Rabbit, Pasteur Merieux Serums et Vaccins), u sporoj *iv* infuziji preko centralne venske kanile, u dnevnoj dozi od 1,5 mg/kg, tokom 4–10 dana. Doza ovoga leka podešavana je prema ukupnom broju limfocita u krvi i ili broju CD2 i CD3 supopulacije limfocita, koji su određivani svakodnevno ili svakog drugog dana tokom primene ovoga leka. Ostali lekovi se nisu razlikovali u ispitivanim grupama, a primenjivani su lekovi za koje se nije očekivalo da utiču na koncentraciju CyA u krvi (kalcijski antagonisti dihidropiridinske grupe, beta blokatori, trimetoprim-sulfametoksazol, nistatin)<sup>2</sup>.

Koncentracija CyA određivana je fluorescentnim polarizacionim imunoesejem (FPIA, TDx Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA) u Institutu za medicinska istraživanja VMA. Laboratorija u kojoj je određivana koncentracija CyA član je Internacionale mreže za proveru kvaliteta testiranja CyA (Bioanalitical Services Ltd, London, UK), a provera testiranja se obavlja jednom mesečno. Pomenuta metoda je komercijalna metoda firme Abbott.

Prvo određivanje koncentracije CyA kod bolesnika u grupi C2 obavljano je trećeg dana posle Tx, dva sata posle jutarnje primene leka. Šestog dana posle Tx merena je koncentracija leka neposredno pre jutarnje doze (C0), a zatim posle prvog (C1), drugog (C2) i trećeg (C3) sata od primene leka. Na osnovu dobijenih koncentracija izračunavana je vrednost PIK<sub>0-4</sub> po regresionoj formuli baziranoj na C1, C2 i C3 (PIK<sub>0-4</sub> = 256 + C1 + 0,9 × C2 + 1,4 × C3), za koju je pokazano da ima odličnu korelaciju ( $r = 0,99$ ) sa PIK<sub>0-4</sub> koji je izračunat model nezavisnim pristupom, a samim time i sa PIK<sub>0-12</sub><sup>5</sup>. Uzorak krvi za C2 uziman je 120±15 min posle jutarnje doze leka (obično oko 10 h), a pre uzimanja krvi bolesnicima je bio dozvoljen unos hrane<sup>6</sup>.

Kod bolesnika u grupi C0, C0 je određivan u 8 h, pre primene jutarnje doze leka, a prvo merenje koncentracije leka u ovoj grupi obavljano je drugog dana posle Tx. Posle toga, C0 je određivan svakog drugog ili trećeg dana tokom prve dve nedelje od Tx, a kasnije na ambulantnim kontrolama.

Dijagnoza AR bubrega je postavljana na osnovu nekog od sledećih kriterijuma: smanjenja diureze, bola u predelu grafta, febrilnosti, porasta serumskog kreatinina za više od 30% u odnosu na prethodne vrednosti, nalaza aktivisanih limfocita u sedimentu urina (preko 10 ćelija na 10 vidnih polja velikog uvećanja), kao i normalizovanja kreatinina i povlačenja opisanih promena posle primene lekova koji se koriste za lečenje AR<sup>5</sup>. Biopsija bubrega i patohistološka verifikacija AR rađena je u slučajevima težih formi odbacivanja i ili kada lečenje kortikosteroidima nije imalo povoljan terapijski efekat. Epizode AR lečene su *iv* primenom metilprednizolona u dozi od 3–5 mg/kg, 3–5 dana. Epizode AR, na osnovu kliničkih i biohemijских parametara, podeljene su na lakše i teže. Teža AR definisana su oligurijom, porastom kreatinina u krvi za više od 50% u odnosu na raniju vrednost i ili izostankom povoljnog terapijskog odgovora na primjene kortikosteroide.

Dijagnoza akutne ciklosporinske nefrotoksičnosti (CN) postavljana je na osnovu naglog porasta kreatinina u krvi (do 30% u odnosu na predhodnu vrednost), odsustva elemenata

za AR, povećane koncentracije leka u krvi, prisustva drugih neželjenih efekata leka, kao i na osnovu poboljšanja funkcije grafta i nestanka ili smanjenja neželjenih efekata posle redukcije doze i smanjenja koncentracije leka u krvi<sup>5</sup>.

Dijagnoza odložene funkcije grafta (DGF) postavljana je ukoliko je postojala potreba za dijalizama tokom prvih sedam dana posle Tx, kada je smanjenje kreatinina u krvi bilo manje od 10% u odnosu na predhodni dan i/ili kada je dnevna diureza bila manja od 1 000 ml/24 h<sup>5</sup>.

Kreatinin u krvi određivan je svakodnevno tokom prvih 14 dana posle Tx, a kasnije na ambulantnim kontrolama koje su obavljane dva puta nedeljno tokom prva tri meseca posle Tx, jednom nedeljno u naredna tri meseca, dva puta mesečno od šestog do devetog meseca, a posle toga jednom mesečno tokom perioda praćenja od dve godine.

Funkcija bubrega procenjivana je na osnovu klirensa kreatinina, metodom po Cocroftu.

Podaci o obeležjima su kodirani, svi podaci su šifrovani, uneti u bazu podataka i kompjuterski statistički obrađeni. Korišćen je softverski paket SPSS for Windows (release 11.5.0, SPSS, Inc, Chicago, IL, USA 2002). Izračunati su  $\chi^2$  test ili Fisherov test tačne verovatnoće za dihotomna, odnosno Studentov *t* test ili analiza varijanse (ANOVA) za nume-

rička obeležja. Vrednost *p* < 0,05 smatrana je statistički značajnom.

## Rezultati

Opšti i demografski podaci, kao i etiološke dijagnoze koje su dovele do terminalne bubrežne insuficijencije u posmatranim grupama prikazani su u tabeli 1.

U tabeli 2 prikazane su prosečne doze CyA (mg/kg) koje su primenjene u posmatranim grupama tokom 24 meseči.

Ciljna vrednost C2 šestog dana posle Tx bila je 1 700 ng/ml, a PIK<sub>0-4</sub> 4 400 ng·h/ml. Ciljne vrednosti C0 su tokom prvog meseca bile 250–350 ng/ml.

Prosečne vrednosti C0 (ng/ml) u posmatranim grupama, u pojedinim vremenskim razdobljima tokom 24 meseca, prikazane su u tabeli 3.

Prosečne koncentracije CyA (ng/ml) u grupi C2 prvog (C1), drugog (C2) i trećeg (C3) sata posle primene leka, kao i izračunata vrednost PIK<sub>0-4</sub> u posmatranim vremenskim razdobljima tokom 24 meseca prikazane su u tabeli 4.

**Tabela 1**

**Opšti i demografski podaci i etiološke dijagnoze koje su dovele do terminalne bubrežne insuficijencije**

Demografski podaci i dijagnoze	Grupa C0 (n = 25)	Grupa C2 (n = 25)	p
Godine starosti bolesnika (raspon)	32,6 (19–48)	32,5 (17–48)	0,95
Muški/ženski pol (%)	72 (28)	64 (36)	0,76
HD/PD (%)	72 / 24	56 / 12	0,23
Dužina dijaliziranja (meseci)	27,0	14,1	0,03
Broj predijaliznih transplantacija (%)	1 (4)	8 (32)	0,02
Godine donora (raspon)	56,7 (41–68)	54,9 (35–68)	0,48
Granični donori [n(%)]	16 (64)	13 (52)	0,56
Vreme hladne ishemije (min.)	33,0	27,5	0,38
Vreme tople ishemije (sek.)	64,4	78,6	0,57
Vreme ponovnog zagrevanja (min.)	36,1	31,7	0,55
Haplotipska podudarnost [n(%)]	25 (100)	22 (88)	0,23
Prosečan broj jedinica transf. krvi pre transplantacije	3,4	3,5	0,89
Primarno oboljenje bubrega (broj bolesnika)			
<i>Glomerulonephritis chr.</i>	15	14	
Vezikouretralni refluks	5	5	
<i>Sy. Alport</i>	1	1	
<i>Renes polycystici</i>	0	2	
<i>Diabetes mellitus</i>	0	1	
<i>Goodpastureis sy.</i>	0	1	
Nepoznato	4	1	

HD – hemodializ; PD – peritoneumska dijaliza

**Tabela 2**

**Prosečne doze ciklosporina CyA (mg/kg) koje su primenjene u posmatranim grupama tokom 24 meseca**

Vremenski period	Grupa C0 $\bar{x} \pm SD$	Grupa C2 $\bar{x} \pm SD$	p
Dan 3.	7,4±1,7	9,6±0,6	< 0,05
Dan 6.	7,6±1,6	10,1±0,8	< 0,05
Dan 14.	6,6±1,8	9,3±1,1	< 0,05
Mesec 1.	6,2±1,7	6,6±2,3	0,69
Mesec 3.	5,7±1,4	7,2±2,8	0,09
Mesec 6.	5,1±1,2	4,8±1,8	0,51
Mesec 12.	3,3±0,5	3,8±1,6	0,11
Mesec 24.	2,8±0,3	3,7±1,5	0,05

**Tabela 3**  
**Prosečne vrednosti C0 (ng/ml) u posmatranim grupama u pojedinim vremenskim razdobljima tokom 24 meseca**

Vremenski period	Grupa C0 $\bar{x} \pm SD$	Grupa C2 $\bar{x} \pm SD$	p
Dan 3.	208,2±63,5	224,0±104,6	0,75
Dan 6.	229,4±91,8	281,6±83,8	0,05
Dan 9.	224,9±80,5	299,6±75,8	0,01
Dan 14.	239,3±72,3	338,0±114,0	0,01
Mesec 1.	255,6±51,5	392,5±159,5	0,01
Mesec 3.	233,1±50,3	348,2±129,0	0,01
Mesec 6.	212,6±42,3	234,2±68,7	0,20
Mesec 12.	190,5±35,3	177,4±57,7	0,43
Mesec 24.	129,7±27,5	110,0±41,1	0,18

**Tabela 4**  
**Prosečne koncentracije ciklosporina (ng/ml) u grupi C2 prvog (C1), drugog (C2) i trećeg (C3) sata posle primene leka, kao i izračunate vrednosti PIK<sub>0-4</sub> (ng·h/ml) u posmatranim vremenskim razdobljima tokom 24 meseca**

Vremenski period	C1 ( $\bar{x} \pm SD$ )	C2 ( $\bar{x} \pm SD$ )	C3 ( $\bar{x} \pm SD$ )	PIK <sub>0-4</sub> ( $\bar{x} \pm SD$ )
Dan 3.	1 108,0	1 017,5±344,3		
Dan 6.	1 167,1±335,9	1 342,7±415,1	1 069,7±315,2	4 028,0±839,6
Dan 9.	1 414,0±330,9	1 416,0±287,2	1 053,4±172,6	4 545,2±497,0
Dan 14.	1 518,6±414,4	1 548,0±316,0	1 174,5±316,0	4 798,5±881,3
Mesec 1.	1 516,4±371,4	1 733,3±552,6	1 071,7±282,1	5 557,0±350,4
Mesec 3.	1 278,5±471,6	1 232,3±122,7	779,0±245,2	3 744,0±646,6
Mesec 6.	1 128,5±343,4	1 075,4±16,2	723,3±179,6	3 281,3±579,8
Mesec 12.	766,8±345,3	813,6±323,7	504,4±190,3	2 514,3±657,8
Mesec 24.	588,0±221,7	535,7±207,3	314,0±89,0	1 546,4±248,7

U tabeli 5 prikazana je korelacija ( $r$ ) vrednosti PIK<sub>0-4</sub> sa vrednostima C1, C2 i C3 šestog i devetog dana posle Tx u grupi C2.

U grupi C2 jednu od ciljnih vrednosti C2/ PIK<sub>0-4</sub> 6. dana dostiglo je 36,3% bolesnika, 9. dana 62,5%, 14. dana 76%, a 30. dana 84% bolesnika. Pet bolesnika nisu postigli ciljne vrednosti tokom prvih 30 dana od Tx. Kada se pojedinačno analiziraju koncentracije C2 i PIK<sub>0-4</sub> u C2 grupi, vidi se da je ciljni C2 6. dana dostiglo 6 (27,2%) bolesnika, a ciljni PIK<sub>0-4</sub> 7 bolesnika (31,8%,  $p = 0,95$ ). Devetog dana ciljni C2 postigla su još dva bolesnika (33,3%), a ciljni PIK<sub>0-4</sub>

još šest bolesnika (54,1%,  $p = 0,35$ ). Posle 14 dana od Tx, 11 (44%) bolesnika dostiglo je ciljni C2, a 17 bolesnika (68%,  $p = 0,23$ ) ciljni PIK<sub>0-4</sub>.

U tabeli 6 prikazana je učestalost neželjenih efekata CyA, u tabeli 7 učestalost CN, a u tabeli 8 učestalost AR u posmatranim grupama.

U grupi C0 bilo je 5 epizoda AR koje nije reagovalo na primenjene kortikosteroide (steroid rezistentne), dok takvih AR nije bilo u grupi C2 ( $p = 0,02$ ). Teže forme AR su postojale u 61,5% epizoda u grupi C0, dok ih u grupi C2 nije bilo ( $p = 0,006$ ). Kod dva bolesnika u grupi C2 (40%) i jed-

**Tabela 5**  
**Korelacija (r) nivoa PIK<sub>0-4</sub> sa vrednostima C1, C2 i C3 šestog i devetog dana posle transplantacije u grupi C2**

Vremenski period	PIK <sub>0-4</sub> – C1		PIK <sub>0-4</sub> – C2		PIK <sub>0-4</sub> – C3	
	r	p	r	p	r	p
Dan 6.	0,34	0,011	0,85	0,001	0,58	0,003
Dan 9.	0,38	0,52	0,87	0,001	0,57	0,036

**Tabela 6**  
**Učestalost neželjenih efekata ciklosporina u posmatranim grupama**

Neželjeni efekat	Grupa C0 n %	Grupa C2 n %	p
Tremor od 1. do 3. meseca	19 76	21 84	0,72
Tremor od 3. do 6. meseca	18 72	16 64	0,76
Hirzutizam od 1. do 3. meseca	2 8	6 24	0,24
Hirzutizam od 3. do 6. meseca	22 88	23 92	1,0
Hemolitička anemija u prva 3 meseca	0 0	4 16	0,11
Hiperplazija gingiva od 1. do 3. meseca	4 16	6 24	0,72
Hiperplazija gingiva od 3. do 6. meseca	18 72	18 72	1,0
Dijabetes <i>de novo</i> u prvih 6 meseci	2 8	2 8	1,0
Tri antihipertenzivna leka u prvih 6 meseci	6 24	7 28	1,0
Tri antihipertenzivna leka od 6. do 12. meseca	5 20	4 16	1,0

**Tabela 7**  
**Učestalost ciklosporinske nefrotoksičnosti u pojedinim vremenskim periodima u posmatranim grupama**

Vremenski period	Grupa C0 n %	Grupa C2 n %	p
Prvih 14 dana	6 24	11 44	0,23
1–3 meseca	8 32	8 32	1,0
3–12 meseci	7 28	8 32	1,0
Ukupan period	13 52	17 68	0,38

**Tabela 8**  
**Učestalost akutnog odbacivanja u posmatranim grupama**

Vremenski period	Grupa C0	Grupa C2	p
Do 14. dana	6* (24%)	1* (4%)	0,10
Do 3. meseca	6 + 4* = 10 (40%)	1 + 1* = 2 (8%)	0,07
Do 6. meseci	10 + 1* = 11 (44%)	2 + 2* = 4 (16%)	0,06
Do 12. meseca	11 + 0* = 11 (44%)	4 + 1* = 5 (20%)	0,13
Do 24 meseca	11 + 2* = 13 (52%)	5 + 0* = 5 (20%)	0,03

\* nove epizode akutnog odbacivanja

nog (7,7%) bolesnika u grupi C0, epizodi AR prethodila je epizoda akutnog pijelonefritisa grafta ( $p = 0,47$ ). U obe grupe, u posmatranom periodu od dve godine, nijedan bolesnik nije imao više od jedne epizode AR.

U trenutku AR kod bolesnika u grupi C2 prosečni C2 bio je  $933,8 \pm 187,5$  ng/ml, a kod bolesnika koji nisu imali AR  $1\,364,2 \pm 268,2$  ng/ml ( $p = 0,008$ ). U istoj grupi, prosečni C0 u trenutku AR bio je  $263,2 \pm 49,3$  ng/ml, a kod bolesnika bez AR  $240,0 \pm 33,5$  ng/ml ( $p = 0,486$ ).

Kod bolesnika u grupi C0 prosečni C0 za vreme AR bio je  $227,1 \pm 45,3$  ng/ml, a kod bolesnika koji nisu imali AR  $227,7 \pm 29,8$  ng/ml ( $p = 0,95$ ).

U tabeli 9 pokazani su podaci vezani za neposrednu funkciju grafta.

Prosečni klirens kreatinina posle 3 meseca u grupi C2 iznosio je 65 ml/min, a u grupi C0 63,0 ml/min ( $p = 0,50$ ), posle 6 meseci 66,2 ml/min u grupi C2 i 63,1 ml/min u grupi C0 ( $p = 0,34$ ), posle 12 meseci 61,5 ml/min u C2 grupi i 60,8 ml/min u grupi C0 ( $p = 0,85$ ), dok je posle dve godine bio 60,8 ml/min u grupi C2 i 53,2 ml/min u grupi C0 ( $p = 0,67$ ).

U tabeli 10 pokazane su prosečne koncentracije kreatinina u krvi kod bolesnika u grupi C2 koji su 6. dana imali C2 manji od 1 300 ng/ml i kod onih bolesnika čiji je C2 bio u rasponu 1 500–1 700 ng/ml.

U tabeli 11 prikazani su pojedini posmatrani parametri kod bolesnika u grupi C2 koji nisu postigli i koji su postigli ciljne vrednosti C2/PIK<sub>0-4</sub>.

**Neposredna funkcija grafta u posmatranim grupama**

Funkcija grafta	Grupa C0	Grupa C2	p
Diureza u prvih 18 h (l)	6,5 (0,2–13,2)	9,5 (1,4–20,4)	0,01
Broj bolesnika sa oligurijom u prvih 7 dana (%)	6 (24)	0	0,05
Broj bolesnika sa odloženom funkcijom grafta (%)	6 (24)	5 (20)	0,73
Vreme normalizacije kreatinina (dani)	9,8 (2–35)	4,7 (1–17)	0,05
Prosečan broj hemodializala po bolesniku posle transplantacije	1,6	0,28	0,05
Prosečan nivo kreatinina posle 14 dana (μmol/l)	140,4 ± 37,6	124,4 ± 26,3	0,08
Broj bolesnika sa normalnim kreatininom posle 14 dana (%)	10 (40)	14 (56)	0,24
Vreme do normalizovanja nivoa kreatinina (dani)	9,8	4,7	0,05
Broj bolesnika kod kojih nije normalizovan nivoa kreatinina (%)	5 (20)	5 (20)	1,00

**Tabela 10**  
**Prosečne koncentracije kreatinina u krvi (μmol/l) kod bolesnika u grupi C2 koji su 6. dana imali C2 < 1 300 ng/ml i C2 u rasponu 1 500–1 700 ng/ml**

Vremenski period	C2 < 1 300 ng/ml x̄ ± SD	C2 od 1 500–1 700 ng/ml x̄ ± SD	p
Mesec 3.	129,1 ± 24,2	126,4 ± 18,6	0,77
Mesec 6.	132,8 ± 18,5	130,1 ± 12,8	0,70
Mesec 12.	138,1 ± 20,9	134,6 ± 29,7	0,75
Mesec 24.	134,6 ± 24,5	138,2 ± 27,5	0,75

**Tabela 11**  
**Pojedini posmatrani parametri kod bolesnika koji nisu postigli i koji su postigli ciljne vrednosti C2/ PIK<sub>0-4</sub> u grupi C2**

Parametri	Bolesnici koji nisu postigli ciljni C2/ PIK <sub>0-4</sub> (n = 5)	Bolesnici koji su postigli ciljni C2/ PIK <sub>0-4</sub> (n = 20)	p
Konc. kreatinina 12. meseca (μmol/l)	129,6 ± 38,6	138,5 ± 19,4	0,42
Konc. kreatinina 24. meseca (μmol/l)	137,5 ± 22,8	137,4 ± 36,3	0,99
Akutno odbacivanje	1/5 (20%)	4/20 (20%)	1,00
Hronična alograft nefropatija	0/5 (0%)	3/20 (15%)	0,83
Obustava ciklosporina	1/7 (14,2%)	6/18 (33,3%)	0,69
Vrednost C2 6. meseca (ng/ml)	1010,4 ± 108,1	1094,5 ± 172,9	0,33

Jednogodišnje i dvogodišnje preživljavanje bolesnika bilo je 100% u obe grupe. U grupi C0, tokom posmatranog perioda od dve godine, bio je izgubljen jedan graft zbog hronične alograft nefropatije, dok u grupi C2 nije bilo gubataka grafta.

## Diskusija

Optimalno podešavanje imunosupresivne terapije jedan je od najvažnijih preduslova za dugotrajno preživljavanje grafta<sup>5</sup>. Međutim, doziranje CyA može biti prilično teško zbog malog terapijskog prozora koji ovaj lek poseduje, ali i zbog nepouzdane resorpcije leka u ranom postoperativnom periodu, inter- i intraindividualnih faktora varijabilnosti, kao i mogućeg uticaja drugih lekova i nekih supstancija na njegov metabolizam<sup>10</sup>.

Mnoge studije pokazale su da TDM CyA preko C2/PIK<sub>0-4</sub> ima za posledicu primenu većih doza leka u ranoj fazi posle Tx: autori iz Francuske, u prvih 20 dana posle Tx primenili su do dva puta veću dozu CyA u grupi bolesnika kod kojih je TDM obavljan preko C2, dok su autori iz Finske primenili dozu leka koja je bila veća za 56%<sup>11,12</sup>. U našoj studiji tokom prvih 30 dana od Tx kod bolesnika u grupi C2 primenjena je oko 30% veća doza leka u odnosu na dozu koja je primenjena kod bolesnika u grupi C0: najveća dnevna doza leka u grupi C2 primenjena je 6. dana i iznosila je  $10,1 \pm 0,8$  mg/kg. Istog dana primenjena je najveća doza leka i u grupi C0 i iznosila je  $7,6 \pm 1,6$  mg/ml ( $p < 0,05$ ). Prosečne doze CyA u grupi C2 bile su slične dozama koje su primenjene i u drugim studijama u kojima je korišćen TDM preko C2: u velikoj randomizovanoj multicentarskoj studiji (MO2ART), prosečna dnevna doza leka petog dana posle Tx bila je 10,3 mg/kg, a u kanadskoj studiji 11 mg/kg<sup>13,14</sup>.

Iako je u grupi C2 primenjena veća doza leka neposredno posle Tx, ona je posle prve dve nedelje relativno brzo smanjivana, pa su već posle mesec dana od Tx, dnevne doze leka bile slične u posmatranim grupama ( $6,6 \pm 2,3$  ng/ml u grupi C2 prema  $6,2 \pm 1,7$  ng/ml u grupi C0,  $p = \text{NS}$ ). Ovo brzo smanjenje doze opisano je i u studiji MO2ART, u kojoj je prosečna dnevna doza CyA posle mesec dana bila 6,7 mg/kg<sup>13</sup>.

Opelz<sup>15</sup> je ispitivao povezanost dnevnih doza CyA (mg/kg) posle godinu dana od Tx sa dugoročnom funkcijom grafta u grupi bolesnika kod kojih je urađena kadaverična Tx bubrega. Rezultati su pokazali da su bolesnici kod kojih je dnevna doza CyA posle prve godine bila manja od 2 mg/kg imali najlošije, a bolesnici sa prosečnom dozom oko 5 mg/kg najbolje sedmogodišnje preživljavanje grafta. Međutim, bolesnici kod kojih je prosečna dnevna doza CyA bila preko 6 mg/kg imali su, takođe, lošije preživljavanje grafta. Prosečna dnevna doza CyA kod naših bolesnika u grupi C2, posle godinu dana, bila je na sredini pomenutih vrednosti ( $3,8 \pm 1,6$  mg/kg), a primenjena doza leka bila je relativno konstantna do druge godine ( $3,7 \pm 1,5$  mg/kg), što nije bio slučaj kod bolesnika u grupi C0. Smatramo da održavanje stabilne, balansirane, koncentracije CyA u krvi (makar u periodu tokom prve dve godine posle Tx) može biti značajno za dugoročnu funkciju grafta.

Kod bolesnika u grupi C2 tokom prve dve nedelje posle Tx (osim trećeg dana), maksimalna koncentracija CyA registrovna je 2 h od primene leka, a C2 najbolje je korelisao sa PIK<sub>0-4</sub>, što je dobijeno i u drugim studijama<sup>6,16</sup>. Ovakav nalaz bi, kod naših bolesnika, mogao opravdati izbor C2 kao najadekvatnije pojedinačne tačke za TDM CyA.

Kao posledica primenjene veće doze leka u grupi C2, prosečni C0 tokom prva tri meseca posle Tx bio je statistički značajno veći u ovoj grupi, u odnosu na istu vrednost u grupi C0. Međutim, posle šest meseci ova razlika nije bila statistički značajna, dok je posle 12 i 24 meseca prosečni C0 bio čak i veći kod bolesnika u grupi C0. Ovo je u skladu sa opažanjem da TDM preko C2 može ukazati na bolesnike koji imaju veću izloženost leku, a što se nije moglo naslutiti merenjem C0. Pоказанo je da je promena TDM sa C0 na C2, u kasnijim fazama posle Tx, doveo do smanjenja doze CyA i do 20%, što je imalo za posledicu poboljšanje funkcije grafta i bolju regulaciju krvnog pritiska, bez povećane učestalosti AR<sup>17,18</sup>.

I pored relativno visokih doza leka koje su primenjene neposredno posle Tx, samo nešto više od trećine naših bolesnika 6. dana dostiglo je ciljne C2 ili PIK<sub>0-4</sub>, što je problem koji je uočen i u drugim studijama u kojima je korišćen TDM preko C2: u studiji autora iz Italije, ciljni C2 od 1 700 ng/ml 7. dana dostiglo je 50% bolesnika, a u studiji autora iz Kanade, ciljni PIK<sub>0-4</sub> 7. dana 49% bolesnika<sup>6,19</sup>. Budući da je u grupi C2 ciljni PIK<sub>0-4</sub>, u odnosu na C2, u svakom posmatranom periodu, dostigao veći broj bolesnika, može se primetiti da bi kod blizu 25% naših bolesnika bila povećana doza CyA u prvih 14 dana posle Tx u slučaju da se TDM leka obavljao samo preko C2.

S obzirom na mali procenat bolesnika koji su rano dostigli ciljne C2 i PIK<sub>0-4</sub>, kao i značaj ranog dostizanja ciljnih koncentracije koji je opisan u brojnim studijama, postavlja se pitanje da li je kod bolesnika u grupi C2 koji nisu postigli ciljne C2 i PIK<sub>0-4</sub> bilo potrebno (i moguće) povećati dozu CyA<sup>20</sup>. S obzirom na prosečnu starost donora (59 godina) i učestalost CN, dalje povećanje doze najverovatnije bi doveo izvestan broj ovih bolesnika u rizik od ispoljavanja nekog od neželjenih efekata leka, posebno nefrotoksičnosti. Osim toga, poslednjih godina sugerisano je da je predloženi C2 možda isuviše visok za bolesnike u Evropi i Aziji, budući da oni imaju manji imunočistički rizik od bolesnika u Severnoj Americi<sup>21</sup>. Neki autori predlažu da bi se niži ciljni C2 i PIK<sub>0-4</sub>, u kasnijim periodima posle Tx, trebao preporučiti bolesnicima koji imaju starijeg donora, dijabetičarima ili bolesnicima koji brzo ispolje neku od neželjenih reakcija na lek<sup>22</sup>. Možda bi se ovo opažanje moglo primeniti i na naše bolesnike, posebno što bolesnici koji nisu postigli ciljne koncentracije CyA u ovoj studiji nisu imali veću učestalost AR ili lošiju funkciju grafta u odnosu na bolesnike koji su dostigli ciljne vrednosti.

Akutna nefrotoksičnost jedna je od najvažnijih neželjenih efekata CyA, a njena pojava može otežati ili potpuno onemogućiti primenu većih doza ovoga leka<sup>2</sup>. U ovoj studiji značajan broj bolesnika (preko polovine) iz obe grupe imao je znake akutne CN tokom prvih 12 meseci posle Tx. Razlog ovome mogla bi biti primena većih doza leka kod bolesnika u grupi C2, kao i činjenica da u grupi C0 TDM preko C0 nije uvek adekvatno ukazao na bolesnike koji su imali veću ekspoziciju leku.

Osim toga, treba imati na umu da je postojao i značajan broj starijih donora u obe grupe, a takvi bubrezi veoma su osetljivi na vazokonstriktorno dejstvo CyA. Učestalost CN bila je veća u grupi C2 tokom prvih 14 dana posle Tx, ali ova razlika nije bila statistički značajna, kao što nije bilo značajne razlike u učestalosti CN među grupama ni u kasnijem periodu. Ovakav nalaz opisan je i u drugim studijama, što su potvrdili Knight i Morris<sup>23</sup> u nedavnoj analizi rezultata studija koje su proučavale TDM preko C2. Takođe, ni učestalost drugih neželjenih efekata vezanih za primenu CyA nije se značajne razlikovala u posmatranim grupama, kao što nije bilo statistički značajne razlike u potrebi za prekidom primene CyA među grupama.

Poslednjih godina sugerisana je dobra povezanost profila resorpcije CyA sa učestalošću AR<sup>7,24</sup>. Mahalati i sar.<sup>5</sup> pokazali su da je u grupi bolesnika koji su trećeg dana posle Tx bubrega dostigli ciljni PIK<sub>0-4</sub> preko 4 400 ng/ml, samo jedan od 33 bolesnika (3%) imao AR tokom narednih šest meseci, dok su bolesnici koji su od trećeg do petog dana posle Tx imali PIK<sub>0-4</sub> manji od 4 400 ng/ml, imali učestalost AR od oko 45%. U multicentarskoj studiji autora iz Kanade, učestalost AR u prvih 14 dana posle Tx bubrega bila je 0% kod bolesnika koji su imali C2 > 1 500 ng/ml, a 58% kod onih koji su 7. dana imali C2 < 1 500 ng/ml<sup>25</sup>. Imajući u vidu ovakve podatke, kao i dobru korelaciju C2 sa PIK<sub>0-4</sub>, sugerisana je potreba što ranijeg dostizanja C2 od 1 700 ng/ml<sup>24,26</sup>. Zato smo i mi kao ciljne vrednosti CyA u grupi C2 prihvativi vrednosti koje su predložili Belitsky i sar.<sup>1</sup>. U našoj studiji učestalost AR bila je manja u grupi C2 u odnosu na grupu C0 u svim posmatranim vremenima posle transplantacije. Učestalost AR u grupi C2 posle 3 meseca bila je niža od one koja je opisana u studiji MO2ART (8% prema 11,5%), ali treba napomenuti da su u pomenutoj studiji uglavnom obavljene Tx od kadaveričnih donora, a da je prosečno vreme hladne ishemije iznosilo oko 15 sati<sup>13</sup>. Abendorth<sup>26</sup> je, kao i mi, CyA dozirao preko ciljnih C2 i PIK<sub>0-4</sub>. U ovoj studiji učestalost AR iznosila je 15% tokom prvih 6 meseci posle Tx, dok je kod naših bolesnika, u istom periodu, učestalost AR bila 16% u grupi C2 i 44% u grupi C0 ( $p = 0,06$ ).

Poznato je da je učestalost AR najveća u ranom periodu posle transplantacije<sup>27</sup>. Kod bolesnika u grupi C2 tokom prvih 6 meseci registrovali smo samo četiri epizode AR, što se može smatrati relativno malom učestalošću, s obzirom da su bolesnici bili na trojnoj imunosupresivnoj terapiji i da nisu primili indukcionu imunosupresivnu terapiju. Osim toga, kod dva od pet bolesnika sa AR u grupi C2, epizodi AR prethodila je epizoda akutnog pijelonefritisa grafta, što je, nezavisno od efikasnosti imunosupresivne terapije, moglo pokrenuti proces AR<sup>27</sup>. Moglo bi se pretpostaviti da bi broj AR u grupi C2 bio još manji, da nije bilo infekcije grafta.

U našoj studiji, epizode AR najčešće nisu potvrđene biopsijom, i to je značajan nedostatak studije. Ipak, na osnovu prethodno opisanih kriterijuma, može se primetiti da su teže forme AR registrovane samo kod bolesnika u grupi C0: u ovoj grupi bilo je 5 epizoda (38,4%) AR koje je bilo rezistentno na primenjene kortikosteroide, zbog čega je kod tih bolesnika primenjen ATG, koji nije primenjen ni kod jednog bolesnika u grupi C2 ( $p = 0,02$ ).

Svih pet bolesnika koji su imali AR u grupi C2, tokom epizode AR, imali su niži C2 od ciljnih za taj vremenski period. Osim toga, ovi bolesnici, u trenutku AR imali su niži C2 i u odnosu na prosečni u grupi C2, a ova razlika bila je statistički visoko značajna ( $933,8 \pm 187,5$  ng/ml prema  $1\,364,2 \pm 268,2$  ng/ml;  $p = 0,008$ ). Međutim, u istoj grupi, C0 u trenutku AR bio je veoma sličan kod bolesnika sa i bez AR ( $263,2 \pm 49,3$  ng/ml prema  $240,0 \pm 33,5$  ng/ml;  $p = 0,48$ ), što može navesti na zaključak da TDM CyA preko C0, za razliku od monitoringa preko C2, nije ukazao na bolesnike koji su imali manju izloženost leku i veći rizik od AR. Slaba korelacija C0 i AR postojala je i u grupi C0, gde je prosečni C0, u trenutku AR, bio isti kod bolesnika sa i bez AR (227,1 ng/ml prema 227,7 ng/ml). Ovakav nalaz u skladu je sa rezultatima drugih autora, a prvi put je pokazan u radu autora iz Kanade u kom je tokom prva tri meseca posle transplantacije prosečni C0 u grupi bolesnika sa AR bio 293 ng/ml, a u grupi bez AR 294 ng/ml<sup>5</sup>.

I pored većih doza leka koje su primenjene u grupi C2 u ranom periodu posle Tx, neposredna, ali i kasnija funkcija grafta bila je bolja kod ovih bolesnika nego kod bolesnika u grupi C0. Bolesnici u grupi C2 koji su u ranom periodu posle transplantacije dostigli ciljne C2 koncentracije imali su nešto niži kreatinin u krvi u odnosu na bolesnike koji nisu dostigli ciljne koncentracije ( $p = \text{NS}$ ).

### Zaključak

Kod bolesnika kod kojih je primenjen TDM CyA mereњem C2 i PIK<sub>0-4</sub>, učestalost AR tokom prva 24 meseca posle Tx bila je statistički značajno niža, a epizode AR imale su blaži tok. Za razliku od C0, C2 je bio dobar predskazatelj AR. Kod bolesnika kod kojih je primenjen ovaj vid TDM, primenjene su statistički značajno veće doze leka samo tokom prvog meseca posle Tx. Manji broj bolesnika postigao je ciljne C2/PIK<sub>0-4</sub> u ranom periodu posle Tx, a PIK<sub>0-4</sub> je u odnosu na C2 dostigao veći broj bolesnika. Učestalost neželjenih efekata, potreba za prekidom primene leka i dugoročna funkcija grafta bili su slični u ispitivanim grupama. Ovaj način TDM CyA pokazao se kao jednostavan i praktičan za primenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

### LITERATURA

1. Belitsky P, Levy GA, Johnston A. Neoral absorption profiling: an evolution in effectiveness. *Transplant Proc* 2000; 32(3A Suppl): 45S–52S.
2. Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989; 321(25): 1725–38.
3. Nankivell BJ, Hibbins M, Chapman JR. Diagnostic utility of whole blood cyclosporine measurements in renal transplantation using triple therapy. *Transplantation* 1994; 58(9): 989–96.
4. Johnston A, David OJ, Cooney GF. Pharmacokinetic validation of neoral absorption profiling. *Transplant Proc* 2000; 32(3A Suppl): 53S–56S.

5. Mahalati K, Belitsky P, West K, Kiberd B, Fraser A, Sketris I, et al. Approaching the therapeutic window for cyclosporine in kidney transplantation: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(4): 828–33.
6. Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, West K, Panek R. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. *Transplantation* 1999; 68(1): 55–62.
7. Morris RG, Russ GR, Cervelli MJ, Juneja R, McDonald SP, Mathew TH. Comparison of trough, 2-hour, and limited AUC blood sampling for monitoring cyclosporin (Neoral) at day 7 post-renal transplantation and incidence of rejection in the first month. *Ther Drug Monit* 2002; 24(4): 479–86.
8. Stefoni S, Midtvedt K, Cole E, Thervet E, Cockfield S, Buchler M, et al. Efficacy and safety outcomes among de novo renal transplant recipients managed by C2 monitoring of cyclosporine a microemulsion: results of a 12-month, randomized, multicenter study. *Transplantation* 2005; 79(5): 577–83.
9. Cole E, Midtvedt K, Johnston A, Pattison J, O'Grady C. Recommendations for the implementation of Neoral C(2) monitoring in clinical practice. *Transplantation* 2002; 73(9 Suppl): S19–22.
10. Lemaire M, Fahr A, Maurer G. Pharmacokinetics of cyclosporine: inter- and intra-individual variations and metabolic pathways. *Transplant Proc* 1990; 22(3): 1110–2.
11. Birsan T, Loinig C, Bodingbauer M, Wekerle T, Rockenschaub S, Berlakovich G, et al. Comparison between C0 and C2 monitoring in de novo renal transplant recipients: retrospective analysis of a single-center experience. *Transplantation* 2004; 78(12): 1787–91.
12. Kyllonen LE, Salmela KT. Early cyclosporine C0 and C2 monitoring in de novo kidney transplant patients: a prospective randomized single-center pilot study. *Transplantation* 2006; 81(7): 1010–5.
13. Pfeifer P, Stefoni S, Carreno C, Thervet E, Fornairan S, Keown P, for the MO2ART Study Group. Monitoring of 2-hour Neoral absorption in renal transplantation show low incidence of acute rejection in the early post-graft period: interim results of the MO2ART study. Presented at American Society of Transplantation Congress, 26 April–1 May, 2002. Washington DC, USA. Available from: [http://www.transplantjournal.com/pt/re/transplantation/full\\_ext.00007890-2000604150-00014.htm;jsessionid=EPExdH24](http://www.transplantjournal.com/pt/re/transplantation/full_ext.00007890-2000604150-00014.htm;jsessionid=EPExdH24)
14. Margreiter R; European Tacrolimus vs Ciclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplan-
- tation: a randomised multicentre study. *Lancet* 2002; 359(9308): 741–6.
15. Opelz G. Relationship between maintenance dose of cyclosporine and long-term kidney graft survival. Collaborative Transplant Study. *Transplant Proc* 1998; 30(5): 1716–7.
16. Levy G, Thervet E, Lake J, Uchida K; Consensus on Neoral C(2): Expert Review in Transplantation (CONCERT) Group. Patient management by Neoral C(2) monitoring: an international consensus statement. *Transplantation* 2002; 73(9 Suppl): S12–8.
17. Citterio F. Evolution of the therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Transplant Proc* 2004; 36(2 Suppl): 420S–425S.
18. Cole E, Maham N, Cardella C, Catran D, Fenton S, Hamel J, et al. Clinical benefits of neoral C2 monitoring in the long-term management of renal transplant recipients. *Transplantation* 2003; 75(12): 2086–90.
19. di Paolo S, Tentonico A, Stallone G, Infante B, Schena A, Grandaliano G, et al. Cyclosporin exposure correlates with 1 year graft function and histological damage in renal transplanted patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(8): 2107–12.
20. Clase CM, Mahalati K, Kiberd BA, Laven JG, West KA, Fraser AD, et al. Adequate early cyclosporin exposure is critical to prevent renal allograft rejection: patients monitored by absorption profiling. *Am J Transplant* 2002; 2(8): 789–95.
21. Praditponsilpa K, Avibingsanon Y, Niravong S, Kansanabuch T, Eiam-Ong S, Tirananathangul K, et al. Outcome of microemulsion cyclosporine C2 concentration monitoring in kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2005 Jun; 19(3):335–9.
22. Einecke G, Mai I, Fritzsche L, Slowinski T, Waisner J, Neuhauser HH, et al. The value of C2 monitoring in stable renal allograft recipients on maintenance immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(1): 215–22.
23. Knight SR, Morris PJ. The clinical benefits of cyclosporine C2-level monitoring: a systematic review. *Transplantation* 2007; 83(12): 1525–35.
24. Pescovitz MD, Baribeau R; Simulect US01 Study Group. Two-hour post-dose cyclosporine level is a better predictor than trough level of acute rejection of renal allografts. *Clin Transplant* 2002; 16(5): 378–82.
25. Canadian Neoral Renal Transplantation Study Group. Absorption profiling of cyclosporine microemulsion (neoral) during the first 2 weeks after renal transplantation. *Transplantation* 2001; 72(6): 1024–32.
26. Abendroth D. Experience with therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Transplant Proc* 2004; 36(2 Suppl): 426S–429S.
27. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351(26): 2715–29.

Rad je primljen 1. VIII 2007.



## Histološka evaluacija efekata plazme bogate trombocitima i hidroksiapatita u procesu apeksogeneze: studija na eksperimentnim životinjama

Histological evaluation of platelet rich plasma and hydroxyapatite in apexogenesis: study on experimental animals

Vesna Danilović\*, Vanja Petrović†, Dejan Marković†, Zoran Aleksić‡

**Stomatološki fakultet,** \*Institut za histologiju i embriologiju, †Klinika za dečju i preventivnu stomatologiju, ‡Klinika za parodontologiju i oralnu medicinu, Beograd

### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Podaci o primeni endogenih faktora rasta u terapiji vitalne pulpe zuba sa nezavršenim rastom korena su veoma oskudni i često kontraverzni. Cilj ovog rada bio je da se ispita uticaj plazme bogate trombocitima (PRP) u kombinaciji sa hidroksiapatitom (HAP), kao materijala za direktno prekrivanje pulpe, na završetak rasta korena i formiranje okolnog parodoncijuma. **Metode.** Istraživanje je obavljeno na osam mladih majmuna *Ceropithecus Aethiops*. Sve životinje imale su zube stalne denticije, sa nezavršenim rastom korena. Nakon trepanacije pulpnog prostora, pulpa je uklonjena do nivoa gleđno-cementnog spoja, a lezija u pulpi prekrivena je kalcijum hidroksidom (kontrolna grupa), hidroksiapatitom (eksperimentalna grupa I) i hidroksiapatitom u kombinaciji sa autogenim PRP faktorom (eksperimentalna grupa II). Šest meseci nakon amputacije pulpe, životinje su šrtvovane, a tkivo za histološku analizu uzeto je u obliku blok sekcije i pripremljeno za mikroskopsku analizu. **Rezultati.** Zarastanje rane u pulpno-dentinskom kompleksu u obe eksperimentne i u kontrolnoj grupi bilo je karakterisano stvaranjem dentinskog mostića procesom reparativne dentinogeneze, očuvanjem morfološkog i funkcijskog integriteta pulpe, kao i završetkom rasta korena i stvaranjem okolnog parodoncijuma. U većini uzoraka obe grupe, zapaljenska reakcija ocenjena je kao blaga do umerena, što govori u prilog biokompatibilnosti primenjenih materijala. **Zaključak.** Svi primjenjeni materijali pogodni su za direktno prekrivanje pulpe, doprinose očuvanju njenog morfološkog i funkcionalnog integriteta i omogućavaju završetak rasta korena i formiranje okolnog parodoncijuma. Ipak, povoljniji rezultati dobijeni su u grupi koja je tretirana HAP/PRP, pa se može reći da HAP obogaćen endogenim faktorima rasta predstavlja superioriju alternativu u odnosu na ostale materijale primenjene u ovoj studiji.

**Ključne reči:**  
zub, koren; periodoncijum; tombociti; plazma;  
hidroksiapatiti; majmuni; faktori rasta.

### Abstract

**Background/Aim.** There are very few data about the effects of endogenous growth factors in vital pulp therapy, and still they are often controversial. The aim of the study was to evaluate the effects of platelet rich plasma (PRP) in conjugation with hydroxyapatite (HAP), as pulp capping materials, to root and periodontium formation. **Methods.** Eight young monkeys (*Ceropithecus Aethiops*) with permanent dentition and incomplete root formation were involved in this study. After pulpotomy, the pulp lesion was capped with calcium hydroxide (control), hydroxyapatite (experimental group I) or hydroxyapatite in conjugation with PRP (experimental group II). Six months later, the animals were sacrificed, the tissue was removed *en bloc*, and prepared for the histological analysis in a routine way. **Results.** The results of the histological analysis revealed that healing process was characterised by dentin bridge formation, maintained morphological and functional integrity of dental pulp and complete formation of dental root and surrounding periodontium. The inflammatory reaction was scored as mild to moderate, in almost all the samples in all groups, suggesting the biocompatibility of the used materials. **Conclusion.** Materials used in this study are convenient as capping agents, contributing maintaining the integrity of the pulp tissue and facilitating root and periodontium formation. According to histological data it could be suggested that hydroxyapatite in conjugation with endogenous growth factors, represents superior alternative to other materials used in this study.

### Key words:

tooth root; periodontium; platelet-rich plasma;  
durapatite; haplorhini; intercellular signaling peptides  
and proteins.

## Uvod

Povrede stalnih zuba sa nezavršenim rastom korena česte su i pogađaju oko 30% dece<sup>1</sup>. Većina tih povreda ima za posledicu inflamaciju pulpe i njenu nekrozu<sup>2</sup>. Hertwigova košuljica, iako osetljiva na povredu, zahvaljujući dobroj prokrvljenosti i prisustvu velikog broja nedovoljno diferentovanih ćelija u neposrednoj okolini, može da doprinese daljem razvoju korena, pod uslovom da ne postoji infekcija i nekroza pulpe<sup>3</sup>. Uloga Hertwigove košuljice je višestruka i kompleksna. Ona predstavlja stalan izvor ćelija, pod čijim induktivnim uticajem se odvija diferencijacija mezenhimnih ćelija u pravcu ćelija odgovornih za stvaranje mineralizovanih tkiva korena zuba. Takođe, predstavlja mehaničku barijeru koja sprečava migraciju nedovoljno diferentovanih ćelija periodoncijuma u pulpn prostor, preko vrha korena zuba. Na taj način ona sprečava stvaranje koštanog tkiva unutar pulpnog prostora, što bi u potpunosti onemogućilo dalji razvoj korena zuba<sup>4</sup>.

Webber<sup>4</sup> je u svojoj studiji sugerisao da se povoljan terapijski ishod i završetak rasta korena i formiranje okolnog parodontnog tkiva može očekivati samo u slučaju kada je očuvan integritet pulpe i postojećih odontoblasta koji bi stvorili reparativni dentin i doprineli zatvaranju pulpnog prostora. Proces reparativne dentinogeneze dodatno je komplikovan činjenicom da u njoj učestvuju ili primarni odontoblasti, ili odontoblastima slične ćelije, sposobne da sekretuju ekstracelularni matriks i iniciraju njegovu mineralizaciju, čime se stvara tkivo slično dentinu<sup>5</sup>. Nakon mehaničkog otvaranja pulpnog prostora obično dolazi do ireverzibilnog oštećenja primarnih odontoblasta. S obzirom da su oni terminalni postmitotici, ne postoji mogućnost da se njihovom deobom i proliferacijom nadoknadi nastali gubitak. Poreklo odontoblastima sličnih ćelija, koje učestvuju u procesu reparativne dentinogeneze nakon nekroze primarnih odontoblasta, predmet je brojnih studija. Rezultati raniјih studija pokazali su da se slabo diferentovane perivasikularne ćelije mogu diferentovati u pravcu odontoblastima sličnih ćelija<sup>6</sup>. Mehanizam diferencijacije ovih ćelija u novim uslovima, bez prisustva bazalne membrane i induktivnog uticaja ćelija unutrašnjeg gleđnog epitela nije sasvim jasan<sup>7</sup>.

Kalcijum hidroksid predstavlja najbolje proučen materijal za direktno prekrivanje pulpe<sup>8-10</sup>. Kao jaka baza, kalcijum hidroksid izaziva nekrozu površinskih slojeva pulpe, pre svega originalnih odontoblasta i subodontoblastnog sloja. U kasnijim fazama makrofagi odstranjuju nekrotični debris, a mesto odontoblasta zauzimaju odontoblastima slične ćelije, koje kao i originalni odontoblasti imaju sposobnost sinteze i sekrecije organskom matriksa. Njegovom mineralizacijom nastaje tkivo slično dentinu<sup>9, 10</sup>. Hidroksiapatit (HAP) kao materijal za direktno prekrivanje pulpe u upotrebi je poslednje dve decenije. Rezultati kliničkih studija pokazali su da HAP ima visok stepen biokompatibilnosti u odnosu na dentinsko-pulpni kompleks, ne izaziva nekrozu odontoblasta, niti zapaljensku reakciju većeg stepena u pulpi. Takođe, poseduje visok stepen mehaničke stabilnosti i adhezivnosti u odnosu na okolni dentin<sup>10</sup>.

Faktori rasta su biološki medijatori koji regulišu ključne procese u reparaciji tkiva, uključujući ćelijsku proliferaciju, diferencijaciju, sintezu ekstracelularnog matriksa i angiogenezu. Trombociti, osim učešća u hemostazi i inflamaciji, daju doprinos reparaciji mineralizovanih i mekih tkiva. Oni u svojim alfa granulama sadrže mnoštvo faktora rasta: trombocitni faktor rasta (PDGF), transformišući faktor rasta beta (TGF-β), faktor rasta sličan insulinu (IGF), epidermni faktor rasta (EGF) i druge<sup>11</sup>. Istraživanja su pokazala da se lokalnom primenom plazme sa koncentrovanim trombocitimima mogu postići bolji rezultati u reparativnim procesima, nego lokalnom primenom samo faktora rasta<sup>12</sup>.

Uticaj plazme bogate trombocitimima (PRP) na diferencijaciju i proliferaciju pojedinih ćelija bolje je proučen u *in vitro* uslovima, a dobijeni rezultati često su u međusobnoj koliziji<sup>13-15</sup>. Neke kliničke studije pokazale su da primena PRP ima pozitivne efekte na procese reparacije<sup>16</sup>, dok se u drugim takav efekat ne uočava<sup>17</sup>. Ovako kontradiktorni podaci mogu se objasniti različitim metodama pripreme i posledično različitom koncentracijom PRP. Zapravo, još uvek je nejasno koja koncentracija PRP je optimalna za procese reparacije i regeneracije tkiva<sup>17</sup>.

Cilj rada bio je da ispita uticaj PRP u kombinaciji sa hidroksiapatitom, kao materijala za direktno prekrivanje pulpe, na završetak rasta korena i formiranje okolnog parodoncijuma kod stalnih zuba sa nezavršenim rastom korena.

## Metode

Eksperimentno istraživanje obavljeno je na Institutu za virusologiju i imunologiju Torlak, uz saglasnost Etičkog komiteta Stomatološkog fakulteta br. 509/4. Dizajn istraživanja bio je eksperimentni model u koji je bilo uključeno osam mlađih vervet majmuna (*Cercopithecus Aethiops*), prosečne telesne mase 1 500 g. Sve životinje imale su zube stalne denticije, sa nezavršenim rastom korena. Eksperiment je bio izveden u skladu sa Evropskim principima dobre laboratorijske prakse (86/609/EEC), koji su podrazumevali da životinje ne trpe ni fizički ni duševni bol, u uslovima asepse i antisepse, u minimalno potrebnom vremenu<sup>18</sup>. Životinje su anestezirane intramuskularnom primenom ketamin-hlorida (Raltek, Hemofarm, Vršac), u dozi od 11–55 mg/kg telesne mase. Nakon uvođenja životinja u anesteziju i postavljanja izolacije od koferdam gume, zubi su očišćeni 70% etanolom. Na vestibularnoj površini očnjaka napravljena je preparacija V klase, uz korišćenje malog okruglog svrdla. Sve vreme kaviteta su ispirani sterilnim fiziološkim rastvorom, u cilju otklanjanja tkivnog debrisa, nastalog preparacijom kaviteta. Nakon trepanacije pulpnog prostora, pulpa je uklonjena do nivoa gleđno-cementnog spoja, a lezija u pulpi prekrivena je kalcijum hidroksidom (Life<sup>®</sup> Kerr Co, Orange County, CA, USA; kontrolna grupa, n = 10), hidroksiapatitom (Apatec<sup>®</sup> Stomygen; eksperimentna grupa I, n = 10) i hidroksiapatitom u kombinaciji sa autogenim PRP faktorom (eksperimentna grupa II, n = 10). Kalcijum hidroksid je korišćen kao materijal za direktno prekrivanje pulpe u kontrolnoj grupi, kao najbolje proučen materijal za direktno prekrivanje pulpe<sup>8-10</sup>. Nakon toga kaviteti su restaurirani glasjonomer cementom i

amalgamom. Šest meseci nakon amputacije pulpe, životinje su žrtvovane prekomernom dozom ketamin-hlorida.

Plazma bogata trombocitima dobijena je iz krvi eksperimentne životinje po modifikovanoj metodi Weibricha i Kleisa<sup>19</sup>. Ukupno 4,5 ml krvi životinje uzeto je venepunkcijom i stavljeno u sterilnu epruvetu u kojoj se nalazilo 0,5 ml Na-citrata. Krv je centrifugirana u aparatu (MSE, England) na 1 200 o/min u trajanju od 20 min, pri čemu su se izdvojile dve frakcije: žuta, koju je činio krvni serum i crvena koju su činili uobičeni krvni elementi. U crvenoj frakciji postojale su dve zone: zona sa najvećom koncentracijom trombocita locirana u gornjih 6–7 mm i zona uobičenih krvnih elemenata 7 mm ispod granice frakcije seruma i krvnih ćelija. Nakon prvog centrifugiranja određeno je mesto 6 mm ispod granice frakcija i označeno belim papirom. Sadržaj ispod označenog markera aspiriran je špicem i postavljen u novu sterilnu epruvetu, nakon čega je usledilo drugo centrifugiranje, koje je obavljeno na 2 000 o/min u trajanju od 15 min. Kao rezultat drugog centrifugiranja dobijene su dve jasno izdvojene frakcije: gornja, koju je činio serum siromašan trombocitima i donja koju su činili koncentrovani trombociti. Špicem i sterilnom iglom odstranjen je serum, čime su dobijeni koncentrovani trombociti, spremni za aplikovanje.

Tkivo za histološku analizu uzeto je u obliku blok sekcije koja je obuhvatala tretirani Zub sa okolnom alveolnom kosti i pripremljeno za analizu pomoću svetlosnog mikroskopa na uobičajeni način. Fiksacija je obavljena u 10% puferisanom formalinu, a dekalcifikacija u 5% sirčetnoj kiselini u trajanju 40–50 dana. Parafinski isečci debljine 6 µm bojeni su hematoksilin-eozinom i metodom po Gramu, za identifikaciju bakterija. Histološka analiza obavljena je pomoću svetlosnog mikroskopa (Carl Zeiss Inc, Oberkochen, Germany).

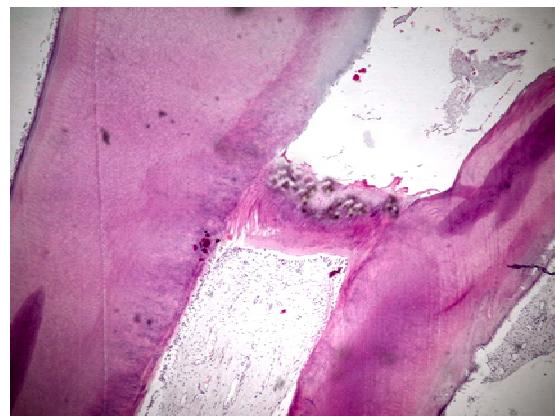
U histološkoj analizi ispitivani su sledeći parametri: formiranje dentinskog mostića procesom reparativne dentinogeneze (kontinuitet sa okolnim dentinom, debljina, lokalizacija, morfološki aspekti); očuvanost morfološkog integrata pulpnog tkiva, posebno odontoblasta i njima sličnih ćelija; znaci inflamatorne reakcije (hronične ili akutne, intenzitet i lokalizacija), vaskularne reakcije u smislu venske dilatacije i staze, kao i znaci neoangiogeneze, završetak rasta korena i okolnog parodoncijuma.

Intenzitet zapaljenske reakcije ocenjivan je sa 4 stepena: bez zapaljenske reakcije (0), blaga (1), umerena (2) i intenzivna (3)<sup>20</sup>. Ocenom (0) ocenjeni su uzorci kod kojih nisu uočene ćelije zapaljenskog infiltrata ili je njihov broj bio minimalan, ocenom (1) ocenjeni su uzorci kod kojih su ćelije zapaljenskog infiltrata bile locirane u zoni neposredno ispod aplikovanog materijala, ocenom (2) ocenjeni su uzorci kod kojih su zapaljenske ćelije zahvatale više od jedne trećine pulpe i ocenom (3) ocenjeni su uzorci kod kojih je čitava pulpa bila infiltrisana ćelijama zapaljenskog infiltrata, uz kompletno narušavanje njenog morfološkog integriteta.

## Rezultati

Rezultati mikroskopske analize pokazali su da je u svim ispitivanim uzorcima obe eksperimentne grupe na mestu am-

putacije pulpe došlo do stvaranja dentinskog mostića. Novostvoreni dentin imao je karakteristike reparativnog dentina sa malim brojem iregularno postavljenih dentinskih kanalića, koji su ostvarivali kontinuitet sa postojećim dentinom (slika 1). U četiri uzorka grupe I i osam uzorka grupe II dentinski mostić pokriva je čitavu površinu amputacijske rane, zatvarajući u potpunosti puljni prostor i stvarajući uslove za završetak rasta korena. U svim ispitivanim uzorcima obe eksperimentne grupe uočili smo intimnu vezu između HAP-a i okolnog dentina, bez interponiranja vezivnog tkiva. Može se pretpostaviti da ovakav oblik veze između dentina i HAP-a obezbeđuje uspešan reparativni odgovor pulpe u smislu stvaranja mineralizovanog dentinskog mostića. Dobro rubno zatvaranje kaviteta i prevencija kontaminacije pulpe bakterijama jedan je od važnih preduslova za reparaciju dentinsko-pulpnog kompleksa.

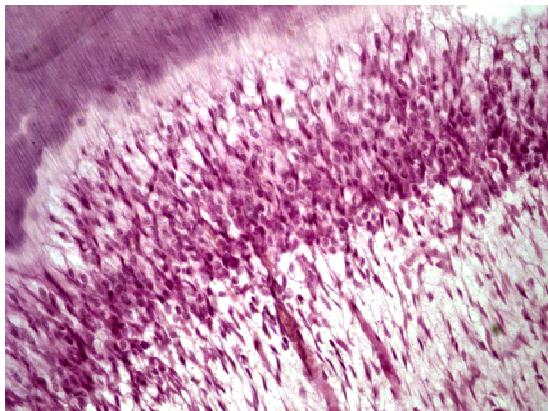


Sl. 1 – Hidroksiapatit/plazma bogata trombocitima.

Dentinski mostić ostvarivao je kontakt sa postojećim dentinom i u potpunosti zatvarao puljni prostor, što je sprečavalo kontaminaciju pulpe i stvaralo uslove za očuvanje njenog integriteta. Ovo su bili neophodni uslovi za uspešnu apeksogenzu (HE, 100 ×).

U svim ispitivanim uzorcima ispod mineralizovanog mostića uočavali su se odontoblasti sa manje ili više izraženim strukturnim promenama. Na mestu amputacije, strukturne promene odontoblasta varirale su od vrlo blagih, jedva primetnih, pa do kompletne destrukcije. Može se pretpostaviti da na mestu amputacije i aplikacije materijala za prekrivanje pulpe zapravo i nema originalnih odontoblasta, već se umesto njih nalaze odontoblastima-slične ćelije, premda su za njihovu identifikaciju potrebne dodatne imunohistohemiske studije. One, kao i originalni odontoblasti, imaju izdužen oblik, palisadnu orientaciju i jasno su polarizovane sa bazalno postavljenim jedrom. Takođe, slično odontoblastima, imaju sposobnost sinteze i sekrecije ekstracelularnog matriksa čijom mineralizacijom nastaje reparativni dentin. Ovakav terapijski ishod može se smatrati povoljnim, jer dovodi do zatvaranja pulpnog prostora, što je neophodan uslov za očuvanje integriteta pulpe i završetak rasta korena, što je utvrđeno u većini uzorka kod obe eksperimentne grupe. S obzirom da je histološki nalaz bio sličan u obe grupe uzoraka, može se pretpostaviti da se mehanizam inicijacije reparativne dentinogeneze odvijao na sličan ili identičan način, nezavisno od apilkovanog materijala. Uočili smo da je debljina dentinskog

mostića bila povezana sa gustinom odontoblastima sličnih ćelija, što sugerire da ove ćelije zapravo imaju ključnu ulogu u procesu reparativne dentinogeneze. Takođe je uočena veza između gustine odontoblastima sličnih ćelija i strukturne organizacije dubljih slojeva pulpe. Uzorci kod kojih je uočena veća gustina odontoblastima sličnih ćelija pokazivali su viši nivo strukturne očuvanosti dubljih slojeva pulpe (slika 2).



Sl. 2 – Hidroksiapatit/plazma bogata trombocitima.

U eksperimentnoj grupi tretiranoj HAP/PRP uočena je veća gustina ćelija sličnih odontoblastima i veća debljina dentinskog mostića, što sugerise da PRP ima uticaja na proliferaciju i diferencijaciju ćelija (HE, 100 x).

U centralnom delu pulpe posmatrana je vrsta i broj ćelija inflamatornog infiltrata, angiogeni odgovor, prisustvo bakterija i struktura ekstracelularnog matriksa, pre svega očuvanost kolagenih vlakana. Inflamatorna reakcija tkiva jedan je od glavnih parametara za procenu biokompatibilnosti materijala *in vivo*.

U najvećem broju (sedam uzoraka grupe I i osam uzoraka grupe II) nisu uočene ćelije zapaljeneskog infiltrata, što govori u prilog visokog stepena biokompatibilnosti primjenjenog materijala. U ostalim uzorcima uočene su ćelije zapaljeneskog infiltrata koji su pretežno sačinjavali limfociti, plazmociti i makrofagi, što govori u prilog hronične zapaljeneske reakcije. Na osnovu definisanih kriterijuma, intenzitet zapaljeneske reakcije u obe eksperimentne grupe mogao se proceniti od blage do umerene u većini ispitivanih uzoraka obe grupe. Masivnu infiltraciju neutrofilnim granulocitima, kao i prisustvo apsesa, što je pokazatelj akutne zapaljeneske reakcije, nismo uočili ni u jednom od ispitivanih uzoraka.

Promene na krvnim sudovima uočene su u najvećem broju ispitivanih uzoraka obe grupe. U svim ispitivanim uzorcima grupe I ove promene manifestovale su se proliferacijom i stvaranjem novih krvnih sudova, dok je u grupe tretiranoj HAP-om ovakav nalaz bio prisutan samo u šest uzorka (slika 3). Ovakav nalaz mogao se oceniti kao povoljan, sugerujući da je u periodu zarastanja ostvarena potpuna revaskularizacija tkiva. Neoangiogeneza upućuje na regenerativne procese koji su se odvijali u pulpi nakon primene materijala, budući da je angiogeneza jedan od bitnih parametara procene regeneracije i remodelacije tkiva.

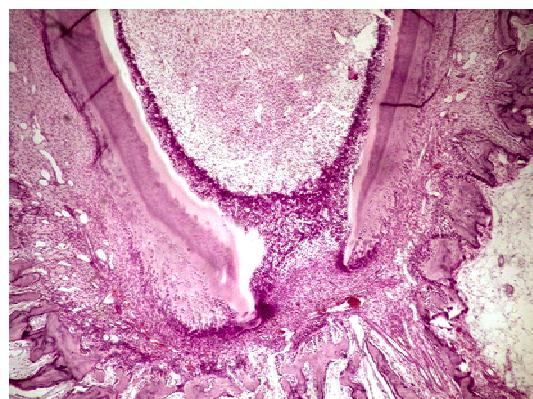
Mikroskopskom analizom uočeno je da je u osam uzoraka grupe I i devet uzoraka grupe II izgled apeksnog parodoncijuma upućivao da se proces apeksogeneze završio ili je

bio u završnim fazama. Kao što je i očekivano, znaci apeksifikacije nisu primećeni ni u jednom od ispitivanih uzoraka, odnosno rast korena je nastavljen, što govori u prilog apeksogenezi (slika 4). U svim uzorcima vrh korena bio je široko otvoren i u komunikaciji sa okolnim parodoncijumom.



Sl. 3 – Hidroksiapatit.

U većini uzoraka obe eksperimentne grupe nisu uočene ćelije zapaljeneskog infiltrata ili je njihov broj bio minimalan. Ova činjenica govori u prilog biokompatibilnosti aplikovanih materijala. U novoformiranoj pulpi uočeni su brojni krvni sudovi. Angiogeneza govori u prilog reparacije i remodelacije tkiva (HE, 100 x).

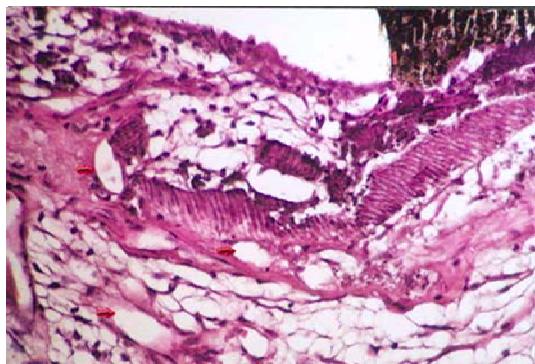


Sl. 4 – Hidroksiapatit/plazma bogata trombocitima.

Histološka slika upućuje na završnu fazu apeksogeneze. Uočavaju se nakupine mezenhimnih ćelija koje se diferenciraju u pravcu cementoblasta. Prisutni su i znaci formiranja parodoncijuma i nezrele alveolne kosti (HE, 100 x).

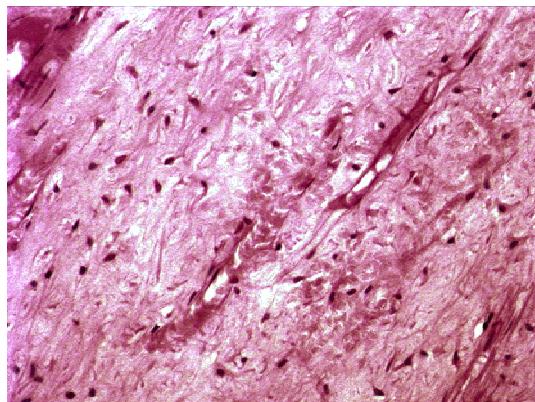
Rezultati histološke analize pokazali su da je u svim ispitivanim uzorcima šest meseci nakon amputacije pulpe i aplikacije kalcijum hidroksida kao materijala za prekrivanje pulpe, zarastanje defekata u pulpno-dentinskem kompleksu proticalo bez komplikacija i bilo karakterisano stvaranjem dentinskog mostića. Dentinski mostić je u četiri uzorka u potpunosti zatvarao puljni prostor i ostvarivao kontakt sa okolnim dentinom. U ostalim uzorcima dentinski mostić je bio nekompletan i samo delimično zatvarao puljni prostor. U ovim uzorcima u dentinskem mostiću uočene su partikule kalcijum hidroksida, kao i elementi vezivnog tkiva. U dva uzorka kontrolne grupe u dentinskem mostiću bili su prisutni defekti u obliku tunela, ispunjeni vezivnim

tkivom (slika 5). U osam uzoraka kontrolne grupe pulpa zuba je neposredno ispod mostića bila narušene strukture, dok su perifernija područja bila intaktna sa očuvanim odontoblastima, koji su ispoljavali sekretornu aktivnost. Promene u pulpi ispod mostića varirale su od minimalnih do vrlo izraženih i zahvatale su sve slojeve pulpe, od odontoblastera do centralne zone. Promene u centralnoj zoni manifestovale su se pojavom venske staze, krvarenja i inflamacije (slika 6). U svim zonama pulpe moglo se uočiti prisustvo manjeg broja limfocita i plazmocita, što govori u prilog hronične zapaljenjske reakcije, koja se mogla definisati kao blaga ili umerena. Zanimljivo je zapažanje da su ćelije zapaljenjskog infiltrata bile prisutnije u centralnim, nego u perifernim delovima pulpe i da se ne mogu dovesti u vezu sa prisustvom bakterija u pulpi.



Sl. 5 – Kontrolna grupa.

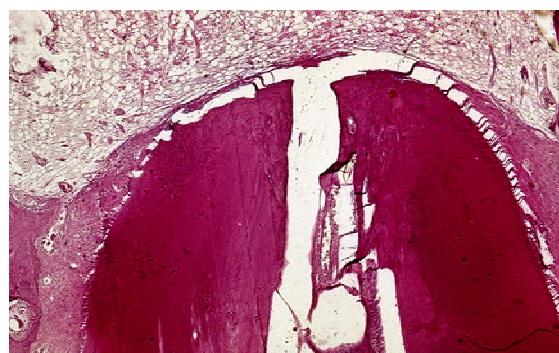
U uzorcima eksperimentne grupe došlo je do stvaranja dentinskog mostića. U manjem broju uzoraka ove grupe mostić je bio nekompletan sa brojnim defektima ispunjenim vezivnim tkivom (HE, 100 x).



Sl. 6 – Kontrolna grupa.

Venska staza se manifestovala pojavom dilatiranih krvnih sudova. S obzirom da ovakav nalaz nije bio praćen nalazom bakterijskih ćelija u pulpi, može se pretpostaviti da je bio u vezi sa hemijskom iritacijom izazvanom aplikovanim materijalima (HE, 100 x).

U šest uzoraka kontrolne grupe, koren je u celini ostvario svoj rast. U devet ispitivanih uzoraka u predelu vrha korena postojala je nekalcifikovana vezivno-tkivna barijera, koja je ograničavala komunikaciju između pulpnog prostora i okolnog parodoncijuma (slika 7).



Sl. 7 – Kontrolna grupa.

Apeksni deo korena šest meseci nakon amputacije pulpe i aplikacije kalcijum hidroksida. Koren je u većini ispitivanih uzoraka ostvario svoj rast. U predelu apeksa uočava se nekalcifikovana vezivno-tkivna barijera (HE, 100 x).

## Diskusija

Rezultati istraživanja pokazali su da je u obe eksperimentne, kao i kontrolnoj grupi, zarastanje arteficijalno napravljenih defekta u dentinsko-pulpnom kompleksu proticalo bez komplikacija. Formiranje apsesa i nekrozu pulpe nismo uočili ni u jednom od ispitivanih uzoraka, što se može objasniti aseptičnim uslovima rada. Jedini izvor bakterijske kontaminacije pulpe mogao je nastati usled lošeg rubnog zatvaranja kaviteta. Povoljnim terapijskim rezultatom smatrali smo stvaranje mostića procesom reparativne dentinogeneze, čiji je cilj bio zatvaranje pulpnog prostora i održanje morfološkog i funkcionalnog integriteta pulpe, kao i kompletan završetak rasta korena, praćen adekvatnim razvojem apeksnog parodoncijuma. Ovakav rezultat ostvaren je u obe eksperimentne i u kontrolnoj grupi, što sugerise da je vrsta primenjenog materijala od sekundarnog značaja, dok je od najveće važnosti stepen očuvanosti zubne pulpe, posebno odontoblasta, kao i odsustvo infekcije i nekroze, što je u skladu sa nalazima Murraya i sar.<sup>21</sup> Rezultati naših istraživanja pokazali su da je gustina odontoblastera bila od velike važnosti za proces reparativne dentinogeneze. U uzorcima u kojima je uočena povećana gustina ćelija, postojali su veća debljina i strukturalna pravilnost reparativnog mostića. U tom smislu najpovoljniji rezultati postignuti su u grupi koja je tretirana HAP/PRP. Može se pretpostaviti da PRP favorizuje proliferaciju i diferencijaciju odontoblastera. Podaci o mitogenom efektu PRP na odontoblaste su veoma oskudni. Nasuprot tome, poznato je da PRP favorizuje mitotičku deobu velikog broja ćelija, uključujući ćelije koštanog tkiva, koštane srži, mezenhimne ćelije, endotelne ćelije, kao i ćelije osteosarkoma<sup>15, 22-25</sup>.

Veis<sup>25</sup> je ustanovio da odontoblastima slične ćelije zatevaju adheziju za odgovarajuću površinu pre nego što započnu svoju diferencijaciju i ispolje sekretornu aktivnost. Ustanovljeno je da PRP stimuliše adheziju i proliferaciju mezenhimnih ćelija periodoncijuma<sup>17</sup>. Može se pretpostaviti da sličan efekat ispoljava i na odontoblaste, stimulišući tako reparativnu dentinogenezu. Rezultati naših istraživanja ukazivali su da je u zonama u kojima je postojala veća gustina ćelija uočena veća pravilnost u organizaciji dubljih slojeva

pulpe i veći broj ćelija u subodontoblastnim slojevima, posebno fibroblasta. Ovakav nalaz u saglasnosti je sa rezultatima drugih autora<sup>26</sup>.

Prikazana studija nije direktno imala za cilj da rasvetli mehanizme uključene u diferencijaciju odontoblasta i reparativnu dentinogenезу. Rezultati prethodnih studija pokazali su da primena pojedinih faktora rasta, posebno TGF-β, stimuliše diferencijaciju odontoblasta i dovodi do oslobađanja endogenih faktora rasta sadržanih u organskom matriksu dentina, što dodatno stimuliše dentinogenезу<sup>7</sup>.

Rezultati naših istraživanja pokazali su da kod većine uzoraka u obe eksperimentne i u kontrolnoj grupi, ćelije zapaljenog infiltrata nisu uočene ili je njihov broj bio minimalan. Odsustvo ćelija zapaljenog infiltrata jedan je od najvažnijih parametara za ispitivanje biokompatibilnosti *in vivo*<sup>27</sup>. Ovakav nalaz govori u prilog biokompatibilnosti primenjenih materijala za direktno prekrivanje pulpe.

U velikom broju uzoraka svih grupa uočili smo završetak rasta korena i razvoj apeksnog parodoncijuma. Iako postoje brojni podaci o uticaju faktora rasta na regeneraciju i reparaciju parodoncijuma, naša eksperimentna studija bila je

tako dizajnirana da teško možemo reći da su faktori rasta bili značajni u završetku rasta korena i razvoju okolnog parodoncijuma<sup>28, 29</sup>. Ovako povoljan terapijski rezultat pre se može protumačiti činjenicom da je Hertwigova košljica gotovo u svim ispitivanim uzorcima bila očuvanog integriteta, kao i činjenicom da u pulpi i okolnom parodoncijumu nije postojala infekcija i zapaljenska reakcija.

### Zaključak

Zarastanje rane u pulpno-dentinskom kompleksu u obe eksperimentne i u kontrolnoj grupi bilo je karakterisano stvaranjem dentinskog mostića procesom reparativne dentinogeneze, očuvanjem morfološkog i funkcionalnog integriteta pulpe, kao i završetkom rasta korena i stvaranjem okolnog parodoncijuma. Mikroskopskom analizom utvrđeno je da su povoljniji terapijski rezultati dobijeni u eksperimentnoj grupi u kojoj je korišćen HAP/PRP, pa se stoga može zaključiti da ovaj materijal predstavlja superiorniju alternativu u odnosu na HAP i kalcijum hidroksid.

### LITERATURA

1. Andreasen JO, Andreasen FM, editors. Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth. 3rd ed. Copenhagen: Munksgaard Int Pub Ltd; 1994.
2. Cvek M. Prognosis of luxated non-vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta-percha. A retrospective clinical study. Endod Dent Traumatol 1992; 8(2): 45–55.
3. Rafter M. Apexification: a review. Dent Traumatol 2005; 21(1): 1–8.
4. Webber RT. Apexogenesis versus apexification. Dent Clin North Am 1984; 28(4): 669–97.
5. Gronthos S, Brahim J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. J Dent Res 2002; 81(8): 531–5.
6. Alliot-Licht B, Hurtrel D, Gregoire M. Characterization of alpha-smooth muscle actin positive cells in mineralized human dental pulp cultures. Arch Oral Biol 2001; 46(3): 221–8.
7. Tziaras D. Mechanisms controlling secondary initiation of dentinogenesis: a review. Int Endod J 1994; 27(2): 61–74.
8. Schröder U. Effects of calcium hydroxide-containing pulp-capping agents on pulp cell migration, proliferation, and differentiation. J Dent Res 1985; 64 Spec No: 541–8.
9. Cox CF, Bergenholz G. Healing sequence in capped inflamed dental pulps of Rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). Int Endod J 1986; 19(3): 113–20.
10. D'Souza RN, Bachman T, Baumgardner KR, Butler WT, Litvin M. Characterization of cellular responses involved in reparative dentinogenesis in rat molars. J Dent Res 1995; 74(2): 702–9.
11. Gentry PA. The mammalian blood platelet: its role in haemostasis, inflammation and tissue repair. J Comp Pathol 1992; 107(3): 243–70.
12. Kim SG, Chung CH, Kim YK, Park JC, Lim SC. Use of particulate dentin-plaster of Paris combination with/without platelet-rich plasma in the treatment of bone defects around implants. Int J Oral Maxillofac Implants 2002; 17(1): 86–94.
13. Graziani F, Ivanovski S, Cei S, Ducci F, Tonetti M, Gabriele M. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. Clin Oral Implants Res 2006; 17(2): 212–9.
14. Kanno T, Takahashi T, Tsujisawa T, Ariyoshi W, Nishihara T. Platelet-rich plasma enhances human osteoblast-like cell proliferation and differentiation. J Oral Maxillofac Surg 2005; 63(3): 362–9.
15. Kilian O, Flesch I, Wenisch S, Taborski B, Jork A, Schnettler R, et al. Effects of platelet growth factors on human mesenchymal stem cells and human endothelial cells in vitro. Eur J Med Res 2004; 9(7): 337–44.
16. Mazor Z, Peleg M, Garg AK, Luboshitz J. Platelet-rich plasma for bone graft enhancement in sinus floor augmentation with simultaneous implant placement: patient series study. Implant Dent 2004; 13(1): 65–72.
17. Froum SJ, Wallace SS, Tarnow DP, Cho SC. Effect of platelet-rich plasma on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus grafts: three bilateral case reports. Int J Periodontics Restorative Dent 2002; 22(1): 45–53.
18. ISO 7405:1997. Preclinical evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry – Test methods for dental materials. Geneva: International Organization for Standardization; 1997.
19. Weibrich G, Kleis WK. Curasan PRP kit vs. PCCS PRP system. Collection efficiency and platelet counts of two different methods for the preparation of platelet-rich plasma. Clin Oral Implants Res 2002; 13(4): 437–43.
20. Stanley HR. Design for a human pulp study. II. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1968; 25(5): 756–64.
21. Murray PE, Hafez AA, Smith AJ, Windsor LJ, Cox CF. Histomorphometric analysis of odontoblast-like cell numbers and dentine bridge secretory activity following pulp exposure. Int Endod J 2003; 36(2): 106–16.
22. Gruber R, Varga F, Fischer MB, Watzek G. Platelets stimulate proliferation of bone cells: involvement of platelet-derived growth factor, microparticles and membranes. Clin Oral Implants Res 2002; 13(5): 529–35.
23. Oprea WE, Karp JM, Hosseini MM, Davies JE. Effect of platelet releasate on bone cell migration and recruitment in vitro. J Craniofac Surg 2003; 14(3): 292–300.
24. Lucarelli E, Becheroni A, Donati D, Sangiorgi L, Cenacchi A, Del Vento AM, et al. Platelet-derived growth factors enhance pro-

- liferation of human stromal stem cells. *Biomaterials* 2003; 24(18): 3095–100.
25. *Vélez A*. The role of dental pulp – thoughts on the session on pulp repair processes. *J Dent Res* 1985; 64 Spec No: 552–4.
26. *Mjör LA, Dahl E, Cox CF*. Healing of pulp exposures: an ultrastructural study. *J Oral Pathol Med* 1991; 20(10): 496–501.
27. *Costa CA, Oliveira MF, Giro EM, Hebling J*. Biocompatibility of resin-based materials used as pulp-capping agents. *Int Endod J* 2003; 36(12): 831–9.
28. *Regan JD, Gutmann JL, Iacopino AM, Diekwich T*. Response of periradicular tissues to growth factors introduced into the surgical site in the root-end filling material. *Int Endod J* 1999; 32(3): 171–82.
29. *Nakamura T, Yamamoto M, Tamura M, Izumi Y*. Effects of growth/differentiation factor-5 on human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res* 2003; 38(6): 597–605.

Rad je primljen 1. VIII 2007.



## Ambulatory arterial blood pressure monitoring in patients before and after thyroidectomy

Ambulantni monitoring arterijskog krvnog pritiska kod bolesnika pre i posle tireoidektomije

Branislava Ivanović\*, Ivan Paunović†, Đorđe Nikčević\*, Dane Cvijanović\*,  
Nevena Kalezić†, Dragan Simić\*

Clinical Center of Serbia, \*Institute for Cardiovascular Diseases, Clinic for Cardiology,

†Center for Endocrine Surgery, Belgrade

### Abstract

**Bacground/Aim.** Increased values of thyroid hormones in the clinical syndrome of hyperthyreosis affect blood pressure values and its circadijal variation. The aim of this study was to define the influence of hyperthyreosis on the values and circadijal variations of arterial blood pressure, as well as to investigate the effect of thyroid surgery on blood pressure values. **Methods.** We compared the 24-hour averages of systolic and diastolic blood pressure, their variations and their reduction during the night between 20 female patients with hyperthyroidism and hypertension *de novo* and 20 healthy females. We compared the values of 24-hour ambulatory monitoring performed before the surgery with the values gathered two weeks after the surgery. **Results.** The 24-hour average systolic and diastolic blood pressure values were higher in the patients with hyperthyroidism than in the control group ( $p < 0.001$ ). In the group of patients, the variations in blood pressure were significantly higher than they were in the group of healthy people ( $p < 0.001$ ). The amplitude of the nocturnal reduction of blood pressure was also significantly lower in the patients with hyperthyroid status and hypertension, in comparison to the healthy persons ( $p < 0.001$ ). Two weeks after the surgery, a significant reduction of blood pressure values (both for systolic and diastolic) appeared. **Conclusion.** The patients with hyperthyroidism-caused hypertension had higher systolic and diastolic blood pressure, higher variations in blood pressure and lower nocturnal reduction of blood pressure than healthy subjects. Thyroid surgery, as a control of thyroid function, optimised blood pressure very rapidly.

### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Povećane vrednosti hormona tiroidne žlezde u sklopu hipertireoze imaju uticaj na regulaciju vrednosti i cirkadijalne varijacije arterijskog krvnog pritiska. Cilj rada bio je da se utvrdi uticaj kliničkog sindroma hipertireoze na vrednosti i cirkadijalne varijacije arterijskog krvnog pritiska. Pored toga, ispitivan je efekat kontrole tireoidne funkcije, koja je ostvarena tireoidektomijom, na vrednosti arterijskog krvnog pritiska. **Metode.** Vršeno je upoređivanje prosečne 24-časovne vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska, odstupanja od njih i redukcija njihovih vrednosti u noćnom periodu između grupe od 20 bolesnica sa hipertireozom i novootkrivenom hipertenzijom i 20 zdravih ispitanica. Kod obolelih od hipertireoze i arterijske hipertenzije navedeni parametri dobijeni 24-časovnim ambulantnim monitoringom upoređivani su pre i dve nedelje nakon tireoidektomije. **Rezultati.** Srednje 24-časovne vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska bile su veće u grupi bolesnica sa hipertireozom u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ( $p < 0,001$ ). U grupi obolelih postojale su značajnije oscilacije u vrednostima sistolnog i dijastolnog pritiska u odnosu na one nađene u kontrolnoj grupi ( $p < 0,001$ ). Amplituda noćnog pada sistolnog i dijastolnog pritiska bila je značajno niža kod bolesnica sa hipertireozom i hipertenzijom u odnosu na zdrave ispitanice ( $p < 0,001$ ). Dve nedelje nakon tireoidektomije došlo je do značajne redukcije vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska ( $p < 0,001$ ). **Zaključak.** Kod bolesnica sa hipertenzijom koja je bila indukovana hipertireozom postojalo je povećanje vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska, povećajući varijacija arterijskog krvnog pritiska i redukcija pada vrednosti arterijskog pritiska tokom noći u odnosu na zdrave osobe, a kontrola tireoidne funkcije tireoidektomijom dovela je do brze normalizacije vrednosti arterijskog pritiska.

### Key words:

hyperthyroidism; hypertension; thyroidectomy;  
treatment outcome.

### Ključne reči:

hipertireoidizam; hipertenzija; tireoidektomija; lečenje,  
ishod.

## Introduction

Increased values of thyroid hormones, which are the cause of the clinical syndrome of hyperthyreosis, cause the decrease of systemic vascular resistance, increasing the heart rate, myocardial contractility and blood volume<sup>1,2</sup>. Systemic vascular resistance is reducted as a result of the direct vaso-dilatative effects of triiodothyronine. An increase in heart frequency is caused by hypersensitivity to catecholamines (with their normal or lower values). Increasing myocardial contractility is caused by changes in the expression of contractile proteins and Ca<sup>++</sup>-regulator proteins under the effect of the thyroid hormones<sup>2</sup>. The higher blood volume is a result of reduced systemic vascular resistance and effective arterial filling, which is a consequence of releasing the renin and the synthesis of angiotensin and aldosterone<sup>1,2</sup>. The results of these changes are increased in cardiac output from 50–300%<sup>2</sup>. In some patients, these haemodynamic changes could have an effect on blood pressure values.

The aim of this study was to investigate the influence of hyperthyroidism on blood pressure values and circadian variation. We compared medical records from 24-hour ambulance monitoring of the blood pressure in patients with hyperthyroidism and hypertension *de novo*, and in the control group consisting of healthy people. We tried to examine the effect of thyroid function control on the blood pressure regulation achieved by thyroid surgery.

## Methods

We retrospectively analyzed two groups of patients. The first group consisted of 20 female patients with the clinical syndrome of hyperthyreosis and hypertension *de novo*. Diagnosis of the clinical syndrome of hyperthyreosis is based on clinical examinations and the serum levels of T3, T4, TSH and TSH antibodies. We used scintigraphy for the diagnosis of multinode goiter. Graves disease was found in 12 female patients and Plummer disease in 8 of them.

None of the patients received information about hypertension before their hyperthyroid status. In examination, female patients were included when 24-hour average blood

pressure values were higher than 135/85 mmHg, which was approximally equal to the values of 140/90 mmHg from conventional measuring<sup>3</sup>. Considering that it was the first grade hypertension, there was no need for drug treatment.

The patients with other rhythm disorders, except these with sinus rhythm tachycardia, heart and kidney failure and acute inflammatory diseases were not included in the examination.

The second, control group, was composed of 20 female subjects with optimal health conditions, with normal functions of the thyroid gland and normal blood pressure values.

The average age of the female patients was 58±9 years and 59±10 years in the control group.

For the patients of the first group, 24-hour blood pressure monitoring was done before and two weeks after the surgery.

Blood pressure monitoring was performed in the dispensary with the Bosch & Sohn (BOSO) model TM 2430 PC from 2005. Determination of blood pressure was performed using the oscillometric method in the range of 40–280 mmHg, with a calculated error of ±3 mmHg.

The 24-hour period was divided into day (6 a.m.–10 p.m.) and night (10 p.m.–6 a.m.). Monitoring was performed at 30-minute intervals during the day and 60-minute intervals during the night. We analyzed the values and calculated the averages of systolic and diastolic blood pressure during the 24-hour period and the level of digression. Reduction of blood pressure values during the night was viewed as a percent of the day values decreasing.

Descriptive statistics and Student's *t*-test were used for data analyses.

## Results

The average 24-hour systolic pressure values were statistically significantly higher in the patients with hyperthyroidism than in the control group (146.0±5.9 mmHg vs. 118.3±3.9 mmHg, *p* < 0.001) (Table 1). The same was true for the average 24-hour diastolic pressure values (79.28±5.03 vs. 66.5±3.6, *p* < 0.001), which were statistically significantly higher in the patients with hyperthyroidism, too (Table 1).

**Table 1**

**The 24-hour average values of systolic and diastolic blood pressure, blood pressure value variations and blood pressure decrease during the night in patients with hyperthyroidism and in euthyroid subjects**

Parameters	Euthyroid subjects (n = 20)	Patients with hyperthyroidism (n = 20)
24-hours average blood pressure (mmHg)		
Systolic pressure	118.3±3.9	146.0±5.9*
Diastolic pressure	66.5±3.6	79.28±5.03*
Blood pressure value variations (mmHg)		
Systolic pressure	12.8±2.8	20.3±3.9*
Diastolic pressure	7.7±1.2	13.2±3.2*
Blood pressure decreasing during the night (%)		
Systolic pressure	19.8±2.4	11.1±3.5*
Diastolic pressure	13.1±3.9	7.8±3.7*

\**p* < 0.001 vs euthyroid subjects

The variations in systolic and diastolic blood pressure were statistically significantly higher in the hyperthyroidism patients compared with the subjects from the control group ( $20.3\pm3.9$  vs.  $12.8\pm2.8$  mmHg for systolic pressure,  $p < 0.001$  and  $13.18\pm3.2$  vs.  $7.72\pm1.2$  mmHg for diastolic pressure  $p < 0.001$ ).

The amplitude of the nocturnal fall in blood pressure was less in the patients with hyperthyroid status than in the subjects from the control group (11.1% vs. 19.85 %,  $p < 0.001$  for systolic pressure, and 7.8% vs. 13.1%,  $p < 0.001$  for diastolic pressure).

After the surgery, our patients experienced significant blood pressure reduction, both for systolic blood pressure (from  $146\pm5.9$  to  $131\pm3.8$  mmHg,  $p < 0.001$ ), diastolic blood pressure (from  $79.3\pm5.0$  to  $75.8\pm4.9$  mmHg,  $p < 0.001$ ) and the variations in the blood pressure values – systolic pressure oscillations decreased from  $20.3\pm3.9$  to  $14.4\pm2.6$  mmHg ( $p < 0.001$ ) and for diastolic from  $13.3\pm3.2$  mmHg to  $10.6\pm2.0$  mmHg ( $p < 0.001$ ).

After the surgery, the mean nocturnal fall of systolic pressure significantly increased (from  $11\pm3.5$  mmHg to  $15.4\pm5.1$  mmHg) as did diastolic blood pressure (from  $7.8\pm3.7$  mmHg to  $11.9\pm3.5$  mmHg) as can be seen in Table 2.

Kuchel et al. suggested that hypertension is caused by increased cardiac output<sup>6</sup>. Increase in cardiac output is thought to result from the hypersensitivity of cardiac beta-adrenergic receptors. One of the links in the mechanism strings leading to increased blood pressure values is the direct vasodilatative effect of T3 on arteriolas. This results in a reduction of systemic vascular resistance. The decline in systemic vascular resistance stimulates renin release and sodium reabsorption, resulting in an expansion of blood volume<sup>7</sup>. The role of angiotensin II is not important in increasing blood pressure values<sup>8</sup>.

It is common for hyperthyreosis increase activity of nitric oxide (NO) synthase and production of NO which has a protective role for increasing blood pressure. Conversely, decreased production of NO leads to an increased *pro* hypertension effect of the thyroid hormones<sup>9</sup>.

The results of the increased level of atrial natriuretic peptides (ANP), brain natriuretic peptides (BNP), vasopressin, endothelin 1 and vasodilatative peptide adrenomeduline in patients with hypertension induced by hyperthyreosis, confirm the role of the activity of system renin-angiotensin-aldosterone in its creation in different ways<sup>4</sup>.

The increase of blood pressure in patients with hyperthyroidism is related to the lack of adaptation of peripheral vessels to the profoundly enhanced cardiac output<sup>4</sup>.

**Table 2**

**Differences in the average values of systolic and diastolic blood pressure, oscillations in the values of systolic and diastolic blood pressure and the amplitude of decreasing values during the night before and after thyroidectomy**

Parameters	Before thyroid surgery (n=20)	After thyroid surgery (n=20)
24-Hours average blood pressure (mmHg)		
Systolic pressure	$146.0\pm5.9$	$131\pm3.8^*$
Diastolic pressure	$79.28\pm5.03$	$75.8\pm4.9^*$
Blood pressure values variations (mmHg)		
Systolic pressure	$20.3\pm3.9$	$14.4\pm2.6^*$
Diastolic pressure	$13.2\pm3.2$	$10.6\pm2.0^*$
Blood pressure decreasing during the night (%)		
Systolic pressure	$11.1\pm3.5$	$15.4\pm5.1^*$
Diastolic pressure	$7.8\pm3.7$	$11.9\pm3.5^*$

\* $p < 0.001$  vs before thyroid surgery

## Discussion

The prevalence of arterial hypertension in patients suffering from hyperthyreosis is not minor. It could be found in as much as 20–30% of patients<sup>4</sup>. In 1931, a study of 458 hyperthyroid patients observed a prevalence of 26% based on systolic blood pressure being higher than 150 mmHg<sup>5</sup>.

It is hard to determine the true frequency of arterial hypertension in patients suffering from hyperthyreosis today, due to the significantly increasing of number of patients with arterial hypertension and the heavier exclusion of other causes of hypertension. It is one of the reasons why we included a smaller group of patients in this research.

It is assumed that blood pressure is regulated in patients with hyperthyroidism using several different mechanisms.

A number of examinations have been dedicated to examining the influence of hyperthyreosis on blood pressure values. Most of them were dedicated to the examination of the connection between hyperthyreosis and increased blood pressure values at the normal range<sup>10–13</sup>, and a very few to the role of hyperthyreosis in the evolution of hypertension<sup>6, 8</sup>. The unique result is that it is common for hyperthyreosis to increase systolic blood pressure, whether it is a high-normal value of hypertension or real hypertension values.

In the female patients examined, the average 24-hour values of systolic pressure were increased and referred to the 1st grade hypertension. These were much higher than the values of the female control group. This result is the same as that of the other examinations<sup>4, 6, 8, 10–13</sup>.

Initially, it was suggested that hyperthyreosis may be associated with increased systemic vascular resistance and lead to the reduction of diastolic blood pressure. However,

only Marciz et al. found significantly lower values of diastolic blood pressure in a group of 51 normotensive patients with hyperthyreosis in comparison to the control group<sup>11</sup>. The results of other examinations showed that there were no differences between normotensive patients with hyperthyreosis and the control group<sup>12-14</sup>. In our examination, in the group of patients with hyperthyreosis and arterial hypertension, the average 24-hour values of diastolic pressure were still normal, but higher than the ones found in the control group. This result could be explained by the fact that female patients with hyperthyreosis and arterial hypertension were included in the examination.

Oscillations in the values of systolic and diastolic blood pressure were more significant in the group of the patients than in the control one. Under normal conditions, variations in blood pressure values are influenced by the sympathetic activity during awake time. The sympathetic tone is influenced by physical activity and the metabolic condition. It is common for hyperthyreosis to have a condition of higher metabolism and that partially explains the increased variation in blood pressure values that were found. Based on the proof of the accumulation of thyroid hormones in the parts of the central nervous system responsible for autonomous regulation, it is assumed that thyroid hormones directly influence sympathetic activity<sup>15</sup>. A part in the increasing oscillations in blood pressure in patients with hyperthyreosis also belongs to the sensitivity to catecholamines already mentioned. Klein and Levey<sup>16</sup> found a correlation between the level of T3 and the daily variations in systolic pressure and explained it with the influence of hormones on the heart.

In the group of patients a less reduction was found in the nocturnal blood pressure values than in the control group. Under normal circumstances, bradycardia and reduction of blood pressure during the first hours of sleeping were conditioned by the increased activity of the parasympathetic system. The reduction of systolic and diastolic pressure values found in the group of patients compared to the control group is explained by sympathetic-vagal dysbalance, with increased sympathetic and reduced vagal modulation values of arterial pressure during the night.

The same result of amplitude reduction in night-reduced blood pressure in the patients with hyperthyreosis was seen by Minami et al.,<sup>13</sup> thanks to examinations on a sample of 21 normotensive patients with Graves disease, as well as in the examination by Middeke et al.,<sup>17</sup> of 14 patients with hyper-

thyreosis-influenced secondary arterial hypertension. In comparison, Iglesias et al.,<sup>14</sup> did not find any difference between the reduction of the nocturnal blood pressure values in a group of 20 patients with hyperthyreosis and in the control group of 15 subjects.

The first who has determined the role of the control of the thyroid function in the regulation of blood pressure values was Hurxthal<sup>5</sup> in 1931 and Bisgard<sup>18</sup> 10 years later. They showed that surgical treatment of hyperthyreosis brings an immediate reduction in the systolic and diastolic blood pressure values, reducing them to normal or almost normal values. Marciz et al.,<sup>11</sup> found that normalization of heart rate values, volume and systolic pressure comes after a short-term treatment, but before the exceeding of normal metabolic conditions and that the normalization (increasing) of diastolic values and systemic vascular resistance comes after a long-term treatment.

In the examined female patients with hyperthyreosis and hypertension, two weeks after the thyroidectomy, the reduction and normalization of systolic and diastolic values were achieved, which indicated that hyperthyreosis was responsible for the reversible increasing of arterial tension.

Interest in the correlation between hyperthyreosis and hypertension dates back to the first half of 20th century. In spite of that, there has been a very small number of examinations published. Also, the more recent examinations, by default, included a minor number of patients. Due to this, there are different premises about the influence of hyperthyreosis on blood pressure values and circadian variety.

The results of this research show that hyperthyreosis was responsible for hypertension development, increased variation in arterial blood pressure and the lower reduction in nocturnal blood pressure. It also shows that the control of the thyroid function after thyroidectomy brought faster normalization of blood pressure values.

## Conclusion

The patients with hyperthyroidism-caused hypertension had higher systolic and diastolic blood pressure, higher variations in blood pressure and lower nocturnal reduction of blood pressure than healthy subjects. Thyroid surgery, as a control of thyroid function optimised blood pressure very rapidly.

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

1. Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. Circulation 1993; 87(5): 1435-41.
2. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med 2001; 344(7): 501-9.
3. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. N Engl J Med 2006; 354(22): 2368-74.
4. Prizant LM, Gujral JS, Mullooly AL. Hyperthyroidism: a secondary cause of isolated systolic hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2006; 8(8): 596-9.
5. Hurxthal LM. Blood pressure before and after operation in hyperthyroidism. Arch Intern Med 1931; 47: 167-81.
6. Kuchel O, Bruu NT, Hamet P, Laroche P. Hypertension in hyperthyroidism: is there an epinephrine connection? Life Sci 1982; 30(7-8): 603-9.
7. Resnick LM, Laragh JH. Plasma renin activity in syndromes of thyroid hormone excess and deficiency. Life Sci 1982; 30(7-8): 585-6.
8. Ogihara T, Hata T, Mariyama A, Mikami H, Nakamaru M, Naka T, et al. Blood pressure response to an angiotensin II antago-

- nist in thyrotoxic patients with and without high blood pressure. *Endocrinol Jpn* 1980; 27(2): 223–7.
9. Rodriguez-Gomez I, Sainz J, Wangenstein R, Moreno JM, Duarte J, Osuna A, et al. Increased pressor sensitivity to chronic nitric oxide deficiency in hyperthyroid rats. *Hypertension* 2003; 42(2): 220–5.
  10. Saito I, Ito K, Saruta T. The effect of age on blood pressure in hyperthyroidism. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33(1): 19–22.
  11. Maricic C, Jonderko G, Kucharz E. Changes of arterial pressure in patients with hyperthyroidism during therapy. *Med Sci Monit* 2002; 8(7): CR502–7.
  12. Middeke M, Kluglich M, Holzgrafe H. Circadian blood pressure rhythm in primary and secondary hypertension. *Chronobiol Int* 1991; 8(6): 451–9.
  13. Minami N, Imai Y, Abe K, Munakata M, Sakurada T, Yamamoto M, et al. The circadian variation of blood pressure and heart rate in patients with hyperthyroidism. *Tohoku J Exp Med* 1989; 159(3): 185–93.
  14. Iglesias P, Acosta M, Sanchez R, Fernandez-Reyes MJ, Mon C, Diez JJ. Ambulatory blood pressure monitoring in patients with hyperthyroidism before and after control of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63(1): 66–72.
  15. Dratman MB, Goldman M, Crutchfield FL, Gordon JT. Nervous system role of iodocompounds in blood pressure regulation. *Life Sci* 1982; 30(7–8): 611–8.
  16. Klein I, Lerey GS. New perspectives on thyroid hormone, catecholamines, and the heart. *Am J Med* 1984; 76(2): 167–72.
  17. Middeke M, Schrader J. Nocturnal blood pressure in normotensive subjects and those with white coat, primary, and secondary hypertension. *BMJ* 1994; 308(6929): 630–2.
  18. Bisgard JD. The relation of hyperthyroidism to hypertension. *Ann Surg* 1941; 113(6): 1074–6.

The paper received on August 1, 2007.



## ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

ВОЈНОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЈА

Црнотравска 17, 11040 **Београд, Србија**

Тел/факс: +381 11 2669689

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

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

### Позив на рекламирање у 2008. години

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

Часопис „Војносанитетски преглед“, званични орган лекара и фармацеута Војске Србије, научно-стручног је карактера и објављује радове из свих области биомедицине и фармације. Радове равноправно објављују стручњаци из војних и цивилних установа и из иностранства. Штампа се на српском и енглеском језику. Часопис излази већ 75 година, а непрекидно од 1944. године до сада. Једини је часопис у земљи који излази месечно (12 бројева), на око 100 страна А4 формата, а повремено се објављују и тематски додаци (суплементи). Путем размене или претплате ВСП се шаље у 23 земље света. Радове објављене у ВСП-у индексирају: *Index Medicus (Medline)*, *Excerpta Medica (EMBASE)*, *EBSCO* (преко ове базе ВСП је *on line* доступан од 2002. године у *pdf* формату) и *Biomedicina Serbica*. У току наредне године ВСП треба да испуни све услове чуvenог *Thompson's Institute for Scientific Information® – Science Citation index® (ISI-SCI)* у Филаделфији, тј. да добије свој *Impact factor* улаком у *Current Contents*.

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

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

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



## Povezanost dentalne starosti i antropometrijskih parametara opšteg rasta i razvoja kod dece

Correlation of dental age and anthropometric parameters of the overall growth and development in children

Olivera Tričković-Janjić\*, Mirjana Apostolović\*, Mirjana Janošević†, Gordana Filipović†

Klinika za stomatologiju, \*Preventivna i dečja stomatologija, †Ortopedija vilica, Niš

### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Antropometrijske metode merenja delova tela, kao i tela u celini, najčešće se primenjuju za procenu rasta i razvoja dece. Antropometrijske mere međusobno su povezane tako da promena jednog parametra pri rastu i razvoju uslovjava promenu drugog. Cilj rada bio je da se utvrdi da li dentalni razvoj prati opšti rast i razvoj i u kojoj meri je izražena ova međuzavisnost. **Metode.** Ispitanjem je obuhvaćeno 134 ispitanika, starosti od 6–8 godina. Dentalna starost određena je kao srednja vrednost zbiru prisutnih stalnih zuba za uzrast 6–8 godina. U cilju procene fizičkog rasta i razvoja uzeti su opšteprihvaćeni antropometrijski pokazatelji: telesna visina, telesna masa, obim glave, obim grudnog koša (srednji), obim nadlaktice, obim trbuha, obim butine i debljina kožnog nabora. Merenja su obavljena po metodologiji Internacionalnog biološkog programa. Statističkom metodom multivarijantne regresije utvrđen je uticaj udruženih veličina više srodnih varijabli na ispitivanu varijablu. **Rezultati.** Srednje vrednosti svih antropometrijskih parametara, osim debljine kožnog nabora, bile su neznatno veće kod ispitanika muškog pola, a samo obim grudnog koša statistički značajno veći ( $p < 0,05$ ). Rezultati antropometrijskih merenja ukazali su na izrazitu homogenost grupe u celini i u okviru polova, u odnosu na sve veličine, osim za debljinu kožnog nabora. Srednja vrednost dentalne starosti naših ispitanika bila je 10,36, veća kod ispitanika ženskog pola (10,42), u odnosu na ispitanike muškog pola (10,31). Između dentalne starosti i skupa antropometrijskih parametara opšteg rasta i razvoja utvrđena je značajna korelacija (0,59), sa visokom statističkom značajnošću ( $p < 0,001$ ). **Zaključak.** Između dentalne starosti i antropometrijskih parametara opšteg rasta i razvoja postoji pozitivna korelacija, koja potvrđuje da dentalni razvoj prati opšti rast i razvoj kod dece uzrasta od 6–8 godina.

### Abstract

**Introduction/Aim.** Anthropometric methods of measuring the whole body and body parts are the most commonly applied methods of analysing the growth and development of children. Anthropometric measures are interconnected, so that with growth and development the change of one of the parameters causes the change of the other. The aim of the paper was to analyse whether dental development follows the overall growth and development and what the ratio of this interdependence is. **Methods.** The research involved a sample of 134 participants, aged between 6 and 8 years. Dental age was determined as the average of the sum of existing permanent teeth from the participants aged 6, 7 and 8. With the aim of analysing physical growth and development, commonly accepted anthropometric indexes were applied: height, weight, circumference of the head, the chest cavity at its widest point, the upper arm, the abdomen, the thigh and thickness of the epidermis. The dimensions were measured according to the methodology of the International Biological Programme. The influence of the pertinent variables' related size on the analysed variable was determined by the statistical method of multivariable regression. **Results.** The middle values of all the anthropometric parameters, except for the thickness of the epidermis, were slightly bigger with male participants, and the circumference of the chest cavity was statistically considerably bigger ( $p < 0.05$ ). The results of anthropometric measurement showed in general a distinct homogeneity not only of the sample group but also within gender, in relation to all the dimensions, except for the thickness of the epidermis. The average of the dental age of the participants was 10.36, (10.42 and 10.31 for females and males respectively). Considerable correlation ( $R = 0.59$ ) with high statistical significance ( $p < 0.001$ ) was determined between dental age and the set of anthropometric parameters of general growth and development. **Conclusion.** There is a considerable positive correlation ( $R = 0.59$ ) between dental age and anthropometric parameters of general growth and development, which confirms that dental development follows the overall growth and development of children, aged between 6 and 8 years.

### Ključne reči:

antropometrija; rast i razvoj; zub, nicanje; deca.

### Key words:

anthropometry; growth and development; tooth eruption; child.

## Uvod

Radi sticanja uvida u opšti telesni rast i razvoj dece odgovarajućeg biološkog uzrasta, primenjuju se antropometrijske metode merenja pojedinih delova tela kao i tela u celini. Kliničkom procenom dobijenih vrednosti mogu se pravovremeno dijagnostikovati fiziološke varijacije od patoloških devijacija, kako organizma u celini, tako i biofiziološkog kompleksa usne duplje i zuba, kao dela celine.

Razvojni, odnosno biološki uzrast, procenjuje se određivanjem longitudinalnih dimenzija tela (visina tela, dužina nogu, ruku, stopala), transverzalnih (širina ramena, karlice) i cirkularnih dimenzija tela (srednji obim grudnog koša, obim nadlaktice, obim butine), mase tela, kao i određivanjem dentalne i koštane starosti<sup>1</sup>.

Telesnu visinu kao longitudinalnu dimenziju prate telesni obimi i transverzalne dimenzije tela. Promena jednog antropometrijskog parametra pri rastu i razvoju, uslovljava promenu drugih parametara. Veličina ove međuzavisnosti potvrđuje se metodom korelacije. Interkorelacije parametara koji definišu longitudinalnu dimenzionalnost tela značajne su i koeficijent korelacije (R) najčešće pokazuje visoku povezanost ( $R = 0,55 - 0,90$ ). Interkorelacije parametara longitudinalne dimenzionalnosti tela sa parametrima transverzalne dimenzionalnosti prosečne su povezanosti ( $R = 0,27 - 0,66$ ), a sa parametrima cirkularne dimenzionalnosti i mase tela, niske do prosečne povezanosti<sup>2</sup>.

Masa tela kao antropometrijski parametar u funkciji je svih parametara. Ona je manje zavisna od genetskih faktora, a više je odraz socioekonomskih zbivanja, zdravstvenih i higijenskih navika prezentovanih kroz ishranu. Nutritivni faktori imaju presudnu ulogu u sintezi tkivnih faktora rasta. Kada je energetski i proteinski unos nedovoljan dolazi do gubitka potkožnog masnog tkiva, smanjenja mišićne mase i mase unutrašnjih organa, a pre svega do zaostajanja u rastu<sup>3</sup>. Zakasnelo nicanje zuba, samim tim manja dentalna starost i kasno kompletiranje denticije, pratoci su ovog stanja.

Dentalna starost procenjuje se prema broju izniklih mlečnih ili zuba stalne denticije<sup>1,4</sup>. Kako se mlečna denticija kompletira od 6. meseca do kraja 2. godine života, a stalna između 6. i 13. godine, znači da od 2. do 6., kao ni posle 13. godine, nije moguće brojanjem zuba doći do podatka o dentalnoj starosti. To predstavlja nedostatak ove, u svakodnevnoj pedijatrijskoj i pedontološkoj praksi najčešće primenjivane metode, procenjivanja biološkog uzrasta. Preciznije određivanje dentalne starosti, ali iz praktičnih razloga ne i šire primenjivano, vrši se radiografskim metodama po Demirjianu i sar.<sup>5</sup>, Nollai<sup>6</sup> i Haavikkou<sup>7</sup>. One definišu stepen mineralizacije zuba kroz različit broj stadijuma. Cameriere i sar.<sup>8</sup>,<sup>9</sup> radiografskim određivanjem širine otvora apeksa zuba, a Kvaal i sar.<sup>10</sup> dvodimenzionalnim određivanjem veličine pulpe zuba izračunavaju dentalnu starost. Sve ove metode dobre su u određivanju biološkog uzrasta ako se zna hronološki, kako bismo procenili da li se radi o preuranjenom ili zakasnelom dentalnom razvoju, ali ne i u proceni hronološkog uzrasta. Iz tog razloga Teivens i Mornstad<sup>11</sup> predlažu modifikaciju Demirjianove metode. Morfološke i morfološko-radiografske metode baziraju se na određivanju dužine

apeksne translucentne zone, stepenu razgranatosti aspartatne kiseline u zubu i analizi starosnih kriterijuma kao što su atracija, kvantitativna zastupljenost sekundarnog dentina, stanje potpornog aparata, apozicija cementa, resorpcija korenava<sup>12-18</sup>. Ove metode zahtevaju ekstrakciju zuba i uglavnom su predmet interesovanja forenzičara.

Koštana starost nam pruža mogućnost procenjivanja biološkog uzrasta, nezavisno od hronološkog uzrasta deteta<sup>4</sup>. Kako je brzina rasta najosetljiviji indikator zdravstvenog stanja deteta, a postoje znatne razlike u tempu rasta i razvoja, koštana starost bitna je i za predviđanje definitivne visine. Nejednaka brzina sazrevanja može da uslovi, trenutne razlike u visini i do 20 cm među zdravom decom istog pola, uzrasta i predviđene definitivne visine<sup>1</sup>. Faktori koji utiču na definitivni rast počinju da deluju veoma rano po rođenju. Korelacija dužine dece na rođenju sa definitivnom visinom je niska, koeficijent korelacijske je 0,3, sa šest meseci 0,5, sa godinu dana 0,7, a od druge godine pa do puberteta, „dečja faza“ rasta iznosi oko 0,8<sup>19</sup>.

Dentalna starost je usko povezana sa koštanim rastom i sazrevanjem. Kod dece sa nedostatkom lučenja hormona rasta osim zaostajanja u rastu i dentalni razvoj kasni<sup>20</sup>. Putevi kontrole rasta su precizno regulisani istim transkriptivnim faktorima koji su ključni elementi kako koštanog, tako i dentalnog razvoja<sup>21</sup>. Korelacija dentalne starosti sa hronološkim uzrastom iznosi od oko 0,7 po Proffitu i sar.<sup>22</sup> do čak 0,97 po Borčiću i sar.<sup>23</sup>, zavisno od primjenjenog metoda određivanja dentalne starosti. Pojedini autori ukazuju na različitu zavisnost u odnosu na geografsko područje življjenja i prisustvo različitih malokluzija<sup>24</sup>. Iz tog razloga ističe se i potreba za specifičnim populacionim standardima dentalnog razvoja u cilju tačnog određivanja dentalne starosti<sup>25</sup>.

U svakodnevnoj praksi, pri proceni biološkog uzrasta radi pravovremenog planiranja terapije razvojnih nepravilnosti, neophodno je da se utvrdi i obim zavisnosti dentalne starosti i parametara opšteg rasta i razvoja za određeni uzrast, što je bio i cilj našeg rada.

## Metode

Ispitivanjem je obuhvaćeno 134 ispitanika, 77 muškog i 57 ženskog pola, polaznika predškolske grupe i prvog razreda jedne osnovne škole u Nišu. Starost ispitanika bila je 6–8 godina, budući da je to vreme kada niču prvi stalni zubi: prvi molari, centralni i lateralni sekutići. Zastupljenost osmogodišnjaka u uzorku bila je najveća (57), sedmogodišnjaka nešto manja (41) i najmanja šestogodišnjaka (36).

U cilju procene fizičkog rasta i razvoja uzeti su opšteprihvaćeni antropometrijski parametri: telesna visina (TV), telesna masa (TM), obim glave (OG), srednji obim grudnog koša (OGK), obim nadlaktice (ON), obim trbuha (OT), obim butine (OB) i debljina kožnog nabora (DKN). Kao pokazatelj dentalnog razvoja uzeta je dentalna starost (DS). Merenja su obavljena po metodologiji Internacionallnog biološkog programa<sup>2</sup>. Za uspešnost merenja i tačnost antropometrijskih veličina obezbeđeni su adekvatni uslovi i poštovana su propisana pravila.

Upotrebljeni su sledeći instrumenti: medicinska decimalna vaga za merenje TM, sa tačnošću merenja od 0,1 kg i antropometar sa postoljem za merenje TV, sa tačnošću merenja od 0,1 cm. Metalnom mernom trakom dužine 150 cm, mereni su obimi tela i njegovih segmenata, sa tačnošću merenja od 0,1 cm. Kaliperom po John Bullu merena je debljina kožnog nabora. Bio je podešen tako da je pritisak na vrhovima krakova koji dodiruju površinu nabora kože iznosio 10 g/mm<sup>2</sup>, sa tačnošću merenja od 0,2 mm. Vrednost je čitana u roku od 2 sekunde i posle tri uzastopna merenja predstavljana kao srednja vrednost.

Merenje TV ispitanika vršeno je u uspravnom stavu, spojenih peta, sa takvim položajem glave da je frankfurtska ravan (zamišljena ravan koja prolazi kroz liniju koja spaja tačku na najvišem delu spoljnog ušnog otvora – orbitale, sa tačkom koja se nalazi na najnižem delu donjeg ruba orbite – porion) bila paralelna sa stajnom osnovom.

Merenje TM obavljeno je pre obroka, sa minimumom donjeg veša. Obim glave meren je na 1 cm iznad obrva i na odgovarajućoj visini u predelu potiljka glave. Obim grudnog koša (srednji) određivan je u visini menosternale (tačke koja se nalazi na medijalnoj liniji tela u visini spoja III i IV rebara sa grudnom kosti), paralelno sa stajnom osnovom. Rezultat je očitavan kada je grudni koš bio između udaha i izdaha. Obim nadlaktice meren je oko leve nadlaktice paralelno sa stajnom osnovom, na sredini rastojanja olekranon tačke i vrha akromiona (tačka se nalazi na najlateralnijem i najvišem delu lopatičnog nastavka akromiona). Obim trbuha meren je

dišnjake, 8 za sedmogodišnjake i 12 za osmogodišnjake, srednja vrednost dentalne starosti za ispitivanu grupu bila bi: (4 + 8 + 12) / 3 = 8 stalnih zuba.

Od roditelja su dobijeni podaci o vremenu nicanja prvih mlečnih zuba (1MZ) kao i o vremenu nicanja prvih stalnih zuba (1SZ), molara, dok je prisustvo ostalih stalnih zuba utvrđeno sistematskim stomatološkim pregledom.

Statistička obrada podataka podrazumevala je deskriptivnu analizu podataka. Uticaj udruženih veličina više srodnih varijabli na ključne ispitivane varijable utvrđivan je metodom multivarijantne regresije, preko koeficijenta multiple korelacije. Evidentirane su ključne varijable koje imaju najveći uticaj na date veličine, kao i parcijalni koeficijenti regresije, čime je utvrđivan i njihov relativni uticaj u okviru skupa varijabli. Dobijeni rezultati prikazani su tabelarno.

### Rezultati

Deskriptivnom analizom osnovnih antropometrijskih parametara naših ispitanika u odnosu na pol dobijeni su sledeći rezultati: srednje vrednosti svih ispitivanih parametara, osim DKN, bile su neznatno veće kod ispitanika muškog pola. Poređenjem srednjih vrednosti antropometrijskih parametara ispitanika, korišćenjem Studentovog *t* testa, utvrđeno je da je jedino OGK bio statistički značajno veći kod ispitanika muškog pola (*p* < 0,05). Zapaža se izražena homogenost grupe u celini, a i u okviru polova, u odnosu na sve veličine, osim za DKN (tabela 1).

**Tabela 1**

**Osnovni antropometrijski parametri ispitanika u odnosu na pol**

	Ukupno		Muški		Ženski		Studentov <i>t</i> test	<i>p</i>
	Ȑ ± SD	Cv (%)	Ȑ ± SD	Cv (%)	Ȑ ± SD	Cv (%)		
Telesna visina (cm)	130,87 ± 6,76	5,17	131,01 ± 6,17	4,71	130,67 ± 7,54	5,77	0,281	0,7789
Telesna masa (kg)	27,55 ± 5,93	21,51	27,93 ± 6,14	21,99	27,03 ± 5,63	20,84	0,875	0,3830
Debljina kožnog nabora (mm)	7,94 ± 3,58	45,11	7,69 ± 3,82	49,73	8,29 ± 3,23	39,00	0,979	0,3294
Obim glave (cm)	52,55 ± 1,72	3,26	52,7 ± 1,74	3,31	52,35 ± 1,67	3,19	1,170	0,2442
Obim grudnog koša (cm)	62,39 ± 4,75	7,62	63,12 ± 4,80	7,61	61,40 ± 4,54	7,40	2,090	0,0385
Obim nadkolenice (cm)	17,79 ± 2,32	13,02	17,90 ± 2,42	13,53	17,65 ± 2,18	12,34	0,614	0,5403
Obim trbuha (cm)	60,31 ± 6,49	10,76	60,82 ± 6,67	10,97	59,61 ± 6,22	10,44	1,066	0,2885
Obim butine (cm)	39,43 ± 5,29	13,41	39,44 ± 5,45	13,83	39,40 ± 5,10	12,95	0,041	0,9673

Cv – koeficijent varijabilnosti

u visini umbilikusa, paralelno stajnoj osnovi. Obim butine određivan je oko leve butine, paralelno stajnoj osnovi, neposredno ispod glutealne brazde (gde *m. gluteus maximus* prelazi u mišiće zadnje lože butine). Debljina kožnog nabora određivana je kao srednja vrednost debljine kožnog nabora na nadlaktici, ledima i na trbuhu. Kožni nabor na nadlaktici meren je iznad *m. triceps brachii*, na ledima u predelu donjeg ugla leve lopatice, a na trbuhu 5 cm od pupka, u njegovoj visini.

Dentalna starost određena je kao srednja vrednost zbiru prisutnih stalnih zuba za uzrast 6–8 godina. Dobijena vrednost poređena je sa vrednošću dentalne starosti za uzeti uzrast, izračunatoj po hronologiji nicanja zuba prema Logan-Kronfeldu. Ako je broj očekivanih stalnih zuba 4 za šestog-

U tabeli 2 prikazane su vrednosti vremena nicanja 1 MZ, 1 SZ i DS u odnosu na pol. Rezultati pokazuju da su 1 MZ, kod ispitanika muškog pola nikli krajem sedmog meseca ( $\bar{x} = 6,94$  meseci), a kod ispitanika ženskog pola početkom osmog meseca ( $\bar{x} = 7,04$  meseci). Razlike srednjih vrednosti vremena nicanja 1 MZ, po polu ispitanika, nisu bile statistički značajne. Prvi stalni zubi nikli su nešto ranije kod ispitanika ženskog pola, sa nepunih šest godina ( $\bar{x} = 5,92$  godine), nego kod ispitanika muškog pola ( $\bar{x} = 5,94$  godine). Dentalna starost bila je veća kod ispitanika ženskog pola ( $\bar{x} = 10,42$  godine) u odnosu na muški pol ( $\bar{x} = 10,31$  godine). Srednje vrednosti vremena nicanja 1 SZ, kao i DS, nisu bile statistički značajno različite po polovima. Na osnovu koeficijenta varijacije, evidentno je da je vreme nicanja 1 SZ prilično uje-

Tabela 2

**Vreme nicanja prvog mlečnog zuba (1 MZ), prvih stalnih zuba (1 SZ)  
i dentalna starost (DS) ispitanika u odnosu na pol**

	Ukupno		Muški		Ženski		Studentov <i>t</i> test	<i>p</i>
	$\bar{x} \pm SD$	Cv	$\bar{x} \pm SD$	Cv	$\bar{x} \pm SD$	Cv		
1 MZ (meseci)	6,98±2,23	31,90	6,94±2,20	31,76	7,04±2,28	32,34	0,253	0,8007
1 SZ (godine)	5,93±0,82	13,76	5,94±0,80	13,42	5,92±0,85	14,34	1,368	0,1736
DS (broj stalnih zuba)	10,36±4,09	39,47	10,31±4,51	43,75	10,42±3,47	33,34	0,157	0,8752

Cv – koeficijent varijabilnosti

dnačeno (Cv = 13,76 godina), dok je u pogledu dentalne starosti zapažen izvestan stepen nehomogenosti uzorka, posebno u okviru muškog pola.

U tabeli 3 prikazani su rezultati multiple korelacija između vremena nicanja 1 SZ i udruženih veličina antropometrijskih parametara i vremena nicanja 1 MZ ispitanika. Između vremena nicanja 1 SZ i skupa veličina antropometrijskih parametara ispitanika, u koji je uključeno i vreme nicanja 1 MZ, postojala je izvesna, mada ne i statistički značajna korelacija ( $R = 0,27$ ). U okviru ovog skupa, statistički značajna bila je jedino povezanost vremena nicanja 1 SZ sa vremenom nicanja 1 MZ ( $p < 0,05$ ).

Uticaj udruženih veličina antropometrijskih parametara i vremena nicanja 1 MZ i stalnih zuba na ispitivanu veličinu, DS naših ispitanika, prikazan je u tabeli 4. Između dentalne starosti i skupa antropometrijskih parametara ispitanika kao i vremena nicanja 1 MZ i stalnih zuba postojala je značajna korelacija, koja je bila oko 0,60 uz 36% varijabiliteta, sa vi-

sokom statističkom značajnošću ( $p < 0,001$ ). Na ovakvu korelaciju najviše su uticali TM i OGK ( $p < 0,05$ ).

### Diskusija

Rezultati antropometrijskih ispitivanja u grupi naših ispitanika, starosti 6–8 godina, pokazuju da su sve srednje vrednosti ispitivanih parametara, osim DKN, bile neznatno veće kod ispitanika muškog pola (tabela 1). Bez obzira na širinu hronološkog uzrasta, ne tako širok opseg dobijenih srednjih vrednosti ispitivanih parametara, ukazuje na izraženu homogenost grupe u celini, kao i po polovima, u odnosu na sve veličine, izuzev DKN. Nehomogenost grupe u odnosu na ispitivanu DKN može ukazati na izvesno odstupanje u pravcu pothranjenosti ili gojaznosti, ali homogenost grupe po pitanju TM negira tu pretpostavku.

Postoji mnogo indeksa i formula za procenu rasta i razvoja na osnovu antropometrijskih merenja, ali ni jedan do-

Tabela 3

**Multipla korelacija vremena nicanja prvih stalnih zuba  
sa antropometrijskim parametrima i vremenom nicanja prvog mlečnog zuba ispitanika**

Varijabla	Korelacija	Parcijalna korelacija	$\beta$	<i>p</i>
Telesna visina	0,056	0,030	0,045	0,7422
Telesna masa	0,008	0,004	0,009	0,9667
Debljina kožnog nabora	-0,044	-0,093	-0,199	0,3014
Obim glave	-0,099	-0,102	-0,109	0,2534
Obim grudnog koša	0,015	0,064	0,148	0,4794
Obim nadkolenice	-0,018	-0,043	-0,125	0,6291
Obim trbuha	-0,013	-0,006	-0,012	0,9486
Obim butine	0,017	0,075	0,208	0,4058
Prvi mlečni zubi	0,212	0,205	0,207	0,0211

R = 0,2725; DELTA = 0,0742; *p* = 0,3642

Tabela 4

**Multipla korelacija dentalne starosti sa antropometrijskim parametrima  
i vremenom nicanja prvog mlečnog i stalnih zuba ispitanika**

Varijabla	Korelacija	Parcijalna korelacija	$\beta$	<i>p</i>
Telesna visina	0,410	0,099	0,126	0,2673
Telesna masa	0,509	0,192	0,417	0,0319
Debljina kožnog nabora	0,402	0,161	0,291	0,0731
Obim glave	0,103	-0,099	-0,089	0,2725
Obim grudnog koša	0,495	0,210	0,416	0,0185
Obim nadkolenice	0,353	-0,142	-0,342	0,1149
Obim trbuha	0,426	-0,027	-0,048	0,7631
Obim butine	0,353	-0,118	-0,276	0,1898
Prvi mlečni zubi	-0,179	-0,119	-0,101	0,1829
Prvi stalni zubi	-0,022	-0,018	-0,015	0,8426

R = 0,5984; DELTA = 0,3581; *p* < 0,001

voljno objektivan s obzirom na dinamičnost tih procesa u dečjem uzrastu. Razvojni period od 6–8 godina vrlo je nestabilan i često iregularan. Brzina napredovanja TV i TM neravnomerna je, sa postojanjem faza ubrzanih i usporenog rasta. To je period drugog „prepubesketskog zamaha“ koji se javlja u srednjem uzrasnom dobu od 7,0 godina za dečake i 6,7 godina za devojčice, period u kome su se nalazili i naši ispitanici. Ne samo da postoji ciklična priroda rasta, već postoje i različiti periodi uvećanja različitih delova tela, neretko asinhrono<sup>3</sup>. Prisutne su i razlike po polovima u korist dečaka koji rastu nešto brže i viši su za oko 1,5 cm od devojčica, 0,4 cm u našem uzorku (tabela 1). Postoje i velike individualne razlike u brzini prirasta u visinu<sup>26</sup>. Pojedinačno merenje TV, kao što je bilo naše, može dati samo uporednu vrednost za decu istog uzrasta i pola, a ponavljanja merenja mogu ukazati na normalnu ili patološku kinetiku rasta<sup>1,3</sup>.

Prvi mlečni zubi kod naših ispitanika nikli su sa skoro punih sedam meseci, a stalni pre šeste godine (tabela 2). Mlečni zubi nikli su ranije kod ispitanika muškog pola, a stalni kod ispitanika ženskog pola (tabela 2), bez obzira na dokazanu statistički značajnu povezanost vremena nicanja 1 SZ sa vremenom nicanja 1 MZ u celom uzorku ( $p < 0,05$ ; tabela 3).

Srednja vrednost DS naših ispitanika bila je veća od 10 ( $\bar{x} = 10,36$  stalnih zuba; tabela 2), za dva zuba više od očekivane dentalne starosti za taj uzrast. Veća DS može se objasniti većim brojem osmogodišnjaka u uzorku u odnosu na sedmogodišnjake i šestogodišnjake, ali može ukazati i na postojanje dentalne akceleracije dokazane u brojnim radovima, što je u skladu sa postojećom sekularnom akceleracijom. Ova „biološka zagonetka“, koja označava ubrzanje fizičkog rasta, postizanje većih dimenzija tela u svakom uzrastu, ranije sazrevanje kao i izmenu funkcionalnog statusa, u našim uslovima dovodi do generacijskog pomaka unapred za jednu godinu u toku vremenskih 10 godina<sup>3</sup>. Najveći porast zabeležen je u periodu od kraja XIX veka do sredine XX veka, kada je srednja krajnje dosegnuta visina iznosila 5–10 cm<sup>4</sup>. Ispitujući da li aktuelnu akceleraciju u telesnom rastu i razvoju prati dentalna akceleracija, Holtgrave i sar.<sup>27</sup> našli su da se, u periodu od 30 godina, u evropskoj populaciji statistički značajna dentalna akceleracija zapaža samo kod dečaka, a razlika je najuočljivija kod uzrasta 3–9 godina.

## LITERATURA

1. Radmanović S, Dimitrijević N, Babićević M, Zdravković D, Bogićević D. Growth and development. In: Stepanović R, Radmanović S, Dimitrijević N, Babićević M, Zdravković D, Bogićević D. Editors. Pediatrics. Beograd: Savremena administracija; 2001. p. 25–49. (Serbian)
2. Đurašković R. Biology of the development of man together with sports medicine-practicum. Niš: Color Graf; 1996. (Serbian)
3. Živić S, Vlaški J. Growth. Niš: Prosveta; 1999. (Serbian)
4. Dumić M, Mardešić D. Growth and development. In: Mardešić D, Barić I, Batinić D, Beck-Dvoržak M, Boravić M, Dekaris D, et al editors. Pediatrics. Zagreb: Školska knjiga; 2003. p. 25–45. (Croatian)
5. Demirjian A, Goldstein H, Tanner JM. A new system of dental age assessment. Hum Biol 1973; 45(2): 211–27.
6. Nolla CM. The development of the permanent teeth. J Dent Child 1960; 27: 254–66.
7. Haavikko K. Tooth formation age estimated on a few selected teeth. A simple method for clinical use. Proc Finn Dent Soc 1974; 70(1): 15–9.
8. Cameriere R, Ferrante L, Cingolani M. Variations in pulp/tooth area ratio as an indicator of age: a preliminary study. J Forensic Sci 2004; 49(2): 317–9.
9. Cameriere R, Ferrante L, Cingolani M. Age estimation in children by measurement of open apices in teeth. Int J Legal Med 2006; 120(1): 49–52.
10. Kvad SI, Kolltveit KM, Thomsen IO, Solheim T. Age estimation of adults from dental radiographs. Forensic Sci Int 1995; 74(3): 175–85.

11. Teivens A, Mörnstad H. A modification of the Demirjian method for age estimation in children. *J Forensic Odontostomatol* 2001; 19(2): 26–30.
12. Bang G, Ramm E. Determination of age in humans from root dentin transparency. *Acta Odontol Scand* 1970; 28(1): 3–35.
13. Ritz-Timme S, Laumeier I, Collins M. Age estimation based on aspartic acid racemization in elastin from the yellow ligaments. *Int J Legal Med* 2003; 117(2): 96–101.
14. Ohtani S, Ito R, Yamamoto T. Differences in the D/L aspartic acid ratios in dentin among different types of teeth from the same individual and estimated age. *Int J Legal Med* 2003; 117(3): 149–52.
15. Johanson G. Age determination from teeth. *Odontol Revy* 1971; 22(1): 1–26.
16. Solheim T, Vonen A. Dental age estimation, quality assurance and age estimation of asylum seekers in Norway. *Forensic Sci Int* 2006; 159 Suppl 1: S56–60.
17. Ohtani S, Ito R, Arany S, Yamamoto T. Racemization in enamel among different types of teeth from the same individual. *Int J Legal Med* 2005; 119(2): 66–9.
18. Paewinsky E, Pfeiffer H, Brinkmann B. Quantification of secondary dentine formation from orthopantomograms – a contribution to forensic age estimation methods in adults. *Int J Legal Med* 2005; 119(1): 27–30.
19. Banićević M, Joksimović I, Zdravković D. Causes of short stature in children. *Srp Arh Celok Lek* 1987; 115(3): 269–79. (Serbian)
20. Krekmanova L, Carlstedt-Duke J, Marcus C, Dahlöf G. Dental maturity in children of short stature – a two-year longitudinal study of growth hormone substitution. *Acta Odontol Scand* 1999; 57(2): 93–6.
21. Davideau JL, Demri P, Hotton D, Gu TT, MacDougall M, Sharpe P, et al. Comparative study of MSX-2, DLX-5, and DLX-7 gene expression during early human tooth development. *Pediatr Res* 1999; 46(6): 650–6.
22. Proffit RW, Fields WH, Ackerman LJ, Sinclair MP, Thomas MP, Tulloch CJF. Contemporary orthodontics. 3rd ed. St Louis: Mosby Year Book Inc; 2000.
23. Borčić I, Petrovečki M, Brkić H. Studies of two different methods for dental estimation in Croatian children. *Acta Stomatol Croat* 2006; 40(2): 135–41.
24. Nikolić I, Šćepan I, Marković E. Correlation of dental and chronological maturity in girls and boys aged 7 to 14 years. *Serbin Dental J* 2005; 52: 41–5. (Serbian)
25. Davidson LE, Rodd HD. Interrelationship between dental age and chronological age in Somali children. *Community Dent Health* 2001; 18(1): 27–30.
26. Bojorić B. Growth and development. Nikšić: NIP Univerzitetska reč; 1990. (Serbian)
27. Holtgrave EA, Kretschmer R, Müller R. Acceleration in dental development: fact or fiction. *Eur J Orthod* 1997; 19(6): 703–10.
28. Parner ET, Heidmann JM, Vaeth M, Poulsen S. A longitudinal study of time trends in the eruption of permanent teeth in Danish children. *Arch Oral Biol* 2001; 46(5): 425–31.
29. Cameriere R, Ferrante L, Scarpino F, Ermenc B, Zegiri B. Dental age estimatin of growing children: comparison among various European countries. *Acta Stomatol Croat* 2006; 40(2): 256–62. (Croatian)

Rad je primljen 7. IX 2007.



## Povezanost kontrolisane hiperstimulacije ovarijuma kod bolesnica sa blagim oblikom endometrioze

Efficacy of guided ovarian hyperstimulation in patients with mild type endometriosis

Emilija Jašović-Siveska\*, Vladimir Jašović†

\*Univerzitet Sveti Kliment Ohridski, Visoka medicinska škola, Bitola, Makedonija;

†Ginekološko-akušerska klinika Narodni Front, Beograd, Srbija

### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Endometriozra je jedno od najčešćih oboljenja u ginekologiji. Manifestuje se prisustvom i rastom žarišta endometrijuma van kavuma uterusa koja reaguju na hormonsku stimulaciju kao normalni endometrijum uterusa. Hiperstimulacija i indukcija ovulacije zajedno sa intrauterusnom inseminacijom (IUI) najčešće se koriste u terapiji neobrađenog infertiliteta i kod bolesnica sa blagim oblikom endometrioze. Cilj rada bio je poređenje efekata stimulacije humanim menopauznim gonadotropinima (hMG) kod bolesnika sa blagim oblikom endometrioze i kod bolesnika sa infertilitetom nepoznatog uzroka. **Metode.** Istraživanjem smo obuhvatili 50 bolesnika sa neobrađenim infertilitetom (grupa N) i 50 sa blagim oblikom endometrioze (grupa E), koja je laparoskopski potvrđena. Primenjena je stimulacija hMG i indukcija horionskim gonadotropinom (hCG) po istom terapijskom protokolu. **Rezultati.** U grupi E tokom prve stimulacije ovulacija se pojavila kod 74% bolesnika. U drugom ciklusu ovulacija se pojavila kod 77,78% bolesnika, a u trećem ciklusu u 75% slučajeva. U grupi N tokom prve stimulacije ovulacija se pojavila kod 82% bolesnika. Još dva puta je primenjena stimulacija kod 38 bolesnika sa nepoznatim uzrokom infertiliteta. Ovulacija se pojavila u 84,21% slučajeva. Tri puta u grupi N primenjena je stimulacija kod 28 žena, pri čemu se kod 85,71% pojavila ovulacija. **Zaključak.** Stimulacija hMG i indukcija hCG efikasni su načini stimulacije i indukcije ovulacije u cilju lečenja infertiliteta, naročito u slučajevima blagog oblika endometrioze.

### Abstract

**Background/Aim.** Endometriosis befalls in one of the most frequent gynecologic diseases. It manifests itself by the presence and growth of focus of endometrium out of the uterus cavum that reacts to hormonal stimulations as the normal uterus endometrium does. Hyperstimulation and induction of ovulation together with intrauterine insemination (IUI) are the most frequently used treatments of unexplained infertility in patients with mild type endometriosis. The aim of this study was to compare the effects of stimulation using human menopausal gonadotrophine (hMG) in the patients with mild type endometriosis to the patients with infertility of unknown etiology. **Methods.** The study included 50 patients with unexplained infertility (group N), as well as 50 patients with mild type endometriosis (group E) confirmed by laparoscopy. Within the same therapeutic protocol hMG stimulation and horionic gonadotrophine induction (hCG) were used. **Results.** In the group E ovulation occurred in 74% of the patients during the first stimulation, in 77.78% during the second cycle, and in 75% of the patients during the third one. Regarding the group N, ovulation appeared in 82% of the patients during the first stimulation. Stimulation was performed two times more in 38 patients with unknown cause of infertility, and ovulation appeared in 84.21% of them. In the group N stimulation was performed three times in 28 women resulting in ovulation in 85.71% of them. **Conclusion.** Considering the obtained results it can be concluded that hMG stimulation and hCG induction are efficient in the treatment of infertility, particularly in mild type endometriosis.

### Ključne reči:

endometriozra; neplodnost; gonadotropini; inseminacija, veštačka; ovulacija; trudnoća.

### Key words:

endometriosis; infertility; gonadotropins; insemination, artificial; ovulation; pregnancy.

### Uvod

Endometriozra jedno je od najčešćih oboljenja u ginekologiji. Manifestuje se prisustvom i rastom žarišta endometrijuma van kavuma uterusa koja reaguju na hormonsku stimulaciju kao i normalni endometrijum uterusa. Simptomatologija je veoma različita, ali, uglavnom, dominiraju dismenoreja, dispareunija i infertilitet. Prisutna

dometrijuma van *cavuma* uterusa koja reaguju na hormonsku stimulaciju kao i normalni endometrijum uterusa. Simptomatologija je veoma različita, ali, uglavnom, dominiraju dismenoreja, dispareunija i infertilitet. Prisutna

je kod oko 20–40% infertilnih žena, kao i kod 5% fertilnih žena<sup>1,2</sup>.

Dijagnoza endometrioze može se postaviti samo ako se vizuelizuje i histološki verifikuje, što je jedino moguće laparoskopijom ili laparotomijom. Jedini neinvazivni test koji može sugerisati endometriozu je tumorski marker CA-125<sup>3,4</sup>.

Patofiziologija infertiliteta udružena sa endometriozom veoma je kompleksna i još uvek nedovoljno razjašnjena. Endometriozu izaziva promene reproduktivne fiziologije, što potencijalno može onemogućiti concepciju. Ovakvo stanje uključuje:

- mehaničke faktore – u odmaklim stadijumima endometriozu može formirati tumorske formacije (endometriom) i pelvičke adhezije koje mogu izobličiti normalnu pelvičku anatomiju<sup>1,3,5</sup>

- toksičnu peritoneumsku sredinu – ovarijumi i tube se kupaju u peritoneumskom fluidu, čiji je volumen varijabilan, ali svoj pik doseže u vreme ovulacije, kada iznosi oko 20 ml. Kod bolesnika sa endometriozom volumen peritoneumske tečnosti je povećan, što umanjuje mogućnost trudnoće. Međutim, ispitivanja su pokazala da samo povećanje volumena peritoneumske tečnosti nije jedini razlog za smanjenu fertilnu sposobnost, nego da je ista ta tečnost ujedno embriotoksična. Ispitivanja na animalnim modelima pokazala su da peritoneumska tečnost sadrži peritoneumske prostaglandine i makrofage<sup>3</sup>

- imunološke abnormalnosti – embrionska implantacija i sama trudnoća zavise od imunološkog sistema majke i njegovog odgovora. Šupljina uterusa nudi unikatni imunološki milje, što je neophodno za implantaciju i dalji razvoj trudnoće. Koncentracije imunoglobulina su u negativnoj korelaciji sa težinom endometrioze. Imunološka ispitivanja govore da je moguće da je endometriozu autoimunsко oboljenje<sup>3</sup>.

- endokrinološki poremećaji – kod bolesnica sa endometriozom postoji abnormalna sekrecija prolaktina i gondotropina<sup>1,3</sup>

Minimalni i blagi oblici endometrioze nisu udruženi sa adhezijama i defektima tuba, ali su uzrok produženog infertiliteta. Uzroci ovog infertiliteta su intraperitoneumski nadražaj, imunološki faktori, luteinizacija nerupturanog folikula i povećana stopa spontanih abortusa<sup>1,3</sup>.

Terapija lekovima u cilju kontrolisanja simptoma endometrioze obično je efikasna za neposredno planiranje fertiliteta neplodnog para. Dok su neki lekovi efikasniji u supresiji depozita endometrioze u toku lečenja, drugi su efikasniji u smislu omogućavanja trudnoće, kao što su analozi gondotropin oslobađajućeg hormona i sekvensijska oralna kontracepcija<sup>1,3</sup>.

Kod minimalnog oblika endometrioze bez defekata tuba intrauterusna inseminacija sa stimulacijom ovulacije predstavlja razumno mogućnost terapije infertiliteta<sup>6</sup>.

Sprovodenje terapije infertiliteta u kliničkoj praksi često puta ne uzima u obzir rezultate zvaničnih kliničkih ispitivanja. Dve najčešće vrste terapije infertiliteta su stimulacija i indukcija ovulacije i intrauterusna inseminacija. Da bi se primenili (pojedinačno ili kombinovano) u lečenju neobjašnenog infertiliteta, blagog oblika endometrioze i muškog fa-

ktora infertiliteta, neophodna je prohodnost genitalnog trakta i održana ovarijumska funkcija žene i pokretljivost i odgovarajući minimalni broj spermatozoidea muža.

Cilj našeg rada bio je poređenje efekata stimulacije ovulacije humanim menopauznim gonadotropinima (hMG) kod bolesnica sa blagim oblikom endometrioze i kod bolesnica sa nepoznatim uzrokom infertiliteta.

## Metode

Kliničko istraživanje obuhvaćeno ovim radom predstavlja prospективnu studiju sprovedenu u toku dvogodišnjeg perioda (1.12.2004–1.12.2006) u Ginekološko-akušerskoj klinici (GAK) Narodni Front, Beograd. Studijom je bilo obuhvaćeno 100 infertilnih bolesnica. Starosna granica bolesnica bila je između 22 i 40 godina.

Bolesnice su bile podelejene u dve grupe: prvu grupu od 50 bolesnica kod kojih je prethodno laparoskopski dijagnostikovan blagi oblik endometrioze (grupa E) i drugu grupu od 50 bolesnica sa nepoznatim uzrokom infertiliteta (kontrolna grupa grupa N).

Ispitivanje je bilo uslovljeno sledećim kriterijumima: uzrast bolesnica  $\leq 40$  godina, negativni test na antispermatozoidna antitela (ASA) u serumu oba supružnika, normalna prolaznost genitalnog trakta potvrđena prethodnom celioskopijom i histerosalpingografijom (bolesnice sa dijagnozom minimalnog ili blagog oblika endometrioze bile su uključene u studiju 6 meseci nakon lečenja), normalni hormonski profil u folikulnoj fazi ciklusa, regularni menstrualni ciklusi (dužina ciklusa između 25–35 dana) i infertilitet koji traje  $> 12$  meseci.

Kod svih infertilnih parova prvi put sprovedena je hiperstimulacija hMG i ultrauterusna inseminacija (IUI) u cilju terapije infertiliteta.

U obe grupe bolesnica primenjeni su uniformni protokoli stimulacije hMG, identični u odnosu na vreme započinjanja, vrstu i dozu preparata, a prilagođeni svakoj bolesnici.

Od hMG upotrebljen je preparat Menopur<sup>®</sup> (Ferring Pharmaceutical), koji sadrži 75 IJ folikulostimulišućeg hormona (FSH) i 75 IJ luteinizirajućeg hormona (LH).

U cilju indukcije ovulacije kao humani horinski gondotropin (hCG) upotrebljen je preparat Pregnyl<sup>®</sup> (Organon) koji sadrži 5 000 IJ.

Stimulacija hMG rađena je od 2. do 7. dana ciklusa davanjem po tri prva dva dana, a zatim po dve ampule hMG do zadovoljenja ultrasonografskih kriterijuma za davanje hCG u dozi od 5 000 IJ.

Uslov za davanje hCG bio je serumski nivo E2  $\leq 3\ 000$  pg/ml.

Ovarijumski i endometrijumski odgovor na hiperstimulaciju hMG prećen je transvaginalnom ultrasonografijom (TV-US) koja je obavljena u Kabinetu za TV-US GAK Narodni Front, Beograd. Upotrebljen je ultrazvučni aparat Hitachi sa transvaginalnom konveksnom sondom jačine 6 MHz, a pregled je obavilo tri ginekologa na istom ultrasonografskom aparatu.

Kod svih bolesnica radena je bazalna folikulometrija neposredno po završetku menstruacije (3–4–5 dan), a praće-

nje rasta i razvoja folikula i debljine endometrijuma vršena od 8. dana ciklusa.

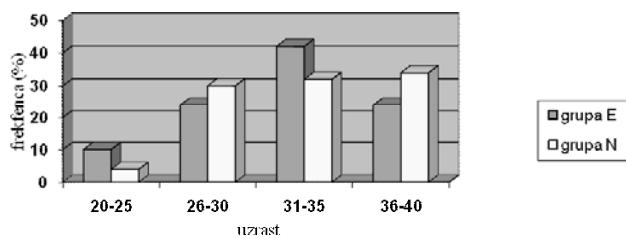
Dan ovulacije obeležen je kao 0. dan, a 5. dan pre ovulacije kao -5. dan ciklusa.

Za statističku oradu rezultata, pored deskriptivne metode, korišćeni su statistički parametarski i neparametarski testovi: Studentov *t* test,  $\chi^2$  test i metoda jednofaktorske neparametarske analize varijanse za proporcije. Nivo statističke značajnosti bio je  $p < 0,05$ .

## Rezultati

Prosečna starost bolesnica bila je  $32,57 \pm 4,6$  god. sa rasponom godina 22–40.

Prosečna starost bolesnica sa blagim oblikom endometrioze (grupa E) bila je  $32 \pm 4,47$  sa rasponom godina 24–40. U grupi bolesnica sa neobjašnjениm uzrokom infertilitea (grupa N) prosečna starost iznosila je  $33,14 \pm 4,71$  sa rasponom 22–40 godina (slika 1).



Sl. 1 – Životna dob bolesnica

Metodom jednofaktorske neparametarske analize varijanse za proporcije testirali smo značajnost razlike učestalosti kategorija različite starosti kod bolesnica grupe E i N. Dobijena je vrednost  $F = 3,458$  ( $p > 0,05$ ). Razlika u učestalosti po kategorijama životne starosti nije bila statistički značajna, kao ni razlika unutar svake grupe ponaosob. Grupe su bile homogene, međusobno slične i komparabilne.

Ultrasonografijom pratili smo broj folikula po ciklusu, i to u periodu od -5. do -1. dana. Dana -1. u grupi E prosečan broj folikula po ciklusu bio je  $3,74 \pm 0,69$ , sa indeksom porasta 205%, dok je u grupi N iznosio  $3,52 \pm 0,86$ , sa indeksom porasta 195% (tabela 1).

Statistička analiza nije pokazala razliku između grupa kako u pogledu broja, tako ni u pogledu indeksa porasta ( $p > 0,05$ ).

Ultrasonografski smo pratili dinamiku, kinetiku i trend kretanja prečnika folikula ovarijuma kod obe grupe bolesnica od -5. do -1. dana ciklusa.

Prosečne srednje vrednosti prečnika folikula u grupi bolesnica sa blagim oblikom endometrioze kretale su se od  $10,86 \pm 1,1$  mm (-5. dana ciklusa) do  $19,02 \pm 1,34$  mm (-1. dana ciklusa), sa dnevnim porastom od 2,04 mm i indeksom porasta od 175,1%.

U grupi bolesnica sa nepoznatim uzrokom infertilitea prosečne srednje vrednosti prečnika folikula kretale su se od  $10,9 \pm 1,17$  mm (-5. dana ciklusa) do  $17,71 \pm 1,95$  mm (-1. dana ciklusa), sa dnevnim porastom od 1,7 mm i indeksom porasta od 162,5%.

Dobijeni rezultati prikazani su u tabeli 2.

Prosečne vrednosti prečnika vodećih folikula u grupi bolesnica sa blagim oblikom endometrioze kretale su se od  $12,28 \pm 1,18$  mm (-5. dana ciklusa) do  $22,7 \pm 1,54$  mm (-1. dana ciklusa), sa dnevnim porastom od 2,6 mm i indeksom porasta od 184,85%.

U grupi bolesnica sa nepoznatim uzrokom infertilitea prosečne vrednosti prečnika vodećih folikula kretale su se od  $12,16 \pm 1,33$  mm (-5. dana ciklusa) do  $22,35 \pm 2,46$  mm (-1. dana ciklusa), sa dnevnim porastom od 2,55 mm i indeksom porasta od 183,8%.

Dobijeni rezultati prikazani su u tabeli 3.

Ultrasonografskim praćenjem tokom stimulisanih ciklusa obuhvaćena je i analiza endometrijuma, tj. kod svih ispitivanih bolesnica analizirani su dinamika, kinetika i trend kretanja debljine endometrijuma u folikulskoj fazi od -5. do -1. dana ciklusa.

**Tabela 1**  
**Prosečan broj folikula po ciklusu i indeksi porasta**

Dan ciklusa	Grupa E		Grupa N	
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD
-5.	1,82	0,52	1,80	0,75
-4.	2,58	0,64	2,36	0,77
-3.	3,20	0,73	3,02	0,79
-2.	3,64	0,80	3,48	0,95
-1.	3,74	0,69	3,52	0,86
Indeksi porasta (%)	205		195	

**Tabela 2**  
**Prosečne srednje vrednosti prečnika folikula i indeks porasta**

Dan ciklusa	Grupa E	Grupa N
-5.	10,86	10,90
-4.	11,74	11,98
-3.	12,59	13,99
-2.	15,70	15,44
-1.	19,02	17,71
Indeksi porasta (%)	175,1	162,5
Dnevni porast (mm)	2,04	1,7

**Tabela 3**  
**Prosečne vrednosti prečnika vodećih folikula i indeks porasta**

Dan ciklusa	Grupa E	Grupa N
-5.	12,28	12,16
-4.	14,42	14,39
-3.	16,20	16,94
-2.	19,48	19,40
-1.	22,70	22,35
Indeksi porasta (%)	184,85	183,80
Dnevni porast (mm)	2,6	2,55

Prosečne srednje vrednosti debljine endometrijuma u grupi bolesnica sa blagim oblikom endometrioze kretale su se od  $6,78 \pm 1,38$  mm (-5. dana ciklusa) do  $11,07 \pm 1,72$  mm (-1. dana ciklusa), sa dnevnim porastom od 1,07 mm i indeksom porasta od 163,27%.

U grupi bolesnica sa nepoznatim uzrokom infertiliteta prosečne srednje vrednosti debljine endometrijuma kretale su se od  $7,44 \pm 1,46$  mm (-5. dana ciklusa) do  $10,84 \pm 1,98$  mm (-1. dana ciklusa), sa dnevnim porastom od 0,85 mm i indeksom porasta od 145,69%.

Dobijeni rezultati prikazani su u tabeli 4.

**Tabela 4**  
**Prosečne srednje vrednosti debljine endometrijuma i indeksi porasta**

Dan ciklusa	Grupa E	Grupa N
-5.	6,78	7,44
-4.	7,99	8,09
-3.	8,89	8,90
-2.	10,01	9,90
-1.	11,07	10,84
Indeksi porasta (%)	163,27	145,69
Dnevni porast (mm)	0,85	1,07

U grupi bolesnica sa blagim oblikom endometrioze bilo je 50 kod kojih su ultrasonografski praćeni ciklusi. Tokom prve stimulacije ovulacija se odigrala kod 37 bolesnica, tj. kod 74% u toku prvog stimulisanog ciklusa. Dva puta je stimulisano 45 bolesnica sa blagim oblikom endometrioze, a ovulacija se odigrala kod 35 bolesnica (77,78%). Tri puta u grupi E stimulisano je 40 žena, a ovulacija se odigrala kod 30 (75%).

U grupi bolesnica sa nepoznatim uzrokom infertiliteta (N) bilo je 50 kod kojih su ultrasonografski praćeni ciklusi. Ovulacija se odigrala kod 41 bolesnice (82%) u toku prvog stimulisanog ciklusa. Dva puta je stimulisano 38 bolesnica sa nepoznatim uzrokom infertiliteta, a ovulacija se odigrala kod 32 bolesnice (84,21%). Tri puta u grupi N stimulisano je 28 žena, a ovulacija se odigrala kod 24 (85,71%).

U tabeli 5 prikazani su rezultati stimulacije hMG u obe grupe, broj odigranih ovulacija po ciklusu, kao i broj ostvarenih trudnoća po ciklusu.

U grupi bolesnica sa blagim oblikom endometrioze u toku prve stimulacije bilo je 37 ovulacija (74%) u rasponu od 12. do 16. dana ciklusa, a u istom tom periodu u grupi bolesnica sa nepoznatim uzrokom infertiliteta ovulacija se odigrala kod 41 (82%). Dobijeni rezultati prikazani su u tabeli 6.

Testirali smo značajnost razlike prosečne vrednosti dana ovulacije kod obe grupe bolesnica u ovom vremenskom periodu Studentovim *t* testom. Dobijena je vrednost  $t = 0,342$ ;  $p > 0,05$ . Razlika u prosečnom danu ovulacije među grupama nije bila statistički značajna. Pojedinačno, u okviru svake grupe bila je najčešća ovulacija 13. dana.

**Tabela 5**

Procenat ovulacije po ciklusu					
Grupe bolesnica	Broj bolesnica	Broj stimulacija	Broj bolesnica po stimulaciji	(n)	Ovulacija (%)
Grupa E	50	1×	50	37	74,00
		2×	45	35	77,78
		3×	40	30	75,00
Grupa N	50	1×	50	41	82,00
		2×	38	32	84,21
		3×	28	24	85,71

**Tabela 6**  
**Vreme pojave ovulacije**

	Grupa E		Grupa N	
	n	%	n	%
Bolesnice	50	100,00	50	100,00
Ovulacije	37	74,00	41	82,00
12. dan	5	13,51	6	14,63
13. dan	15	40,54	16	39,02
14. dan	11	29,73	12	29,27
15. dan	4	10,81	5	12,20
16. dan	2	5,41	2	4,88

## Diskusija

Većina bračnih parova koji su lečeni zbog infertilitea praktično su subfertilni, sa smanjenom mesečnom stopom trudnoće, ali sa istovremenom mogućnošću spontane trudnoće. U planiranju lečenja infertilitea uvek treba svesti na minimum moguće zdravstvene rizike koji su najčešće udruženi sa ovarijskom stimulacijom, ali u isto vreme uzeti u obzir i cenu koštanja celokupnog lečenja<sup>1</sup>.

Ultrasonografija jajnika i endometrijuma standardna je metoda za praćenje ciklusa i detekciju ovulacije. Ultrazvučnim monitoringom lako se i jednostavno može pratiti broj, veličina, rast i razvoj folikula i ovulacija. Osim toga prati se dinamika rasta i debljina endometrijuma. Na ovaj način može se ispitati i morfologija ženskih genitalnih organa.

U toku ovog ispitivanja praćene su dve grupe bolesnica: bolesnice sa minimalnim oblikom endometrioze (grupa E – ispitivana grupa) i bolesnice sa nepoznatim uzrokom neplodnosti (grupa N – kontrolna grupa), koje su stimulisane humanim menopauznim gonadotropinima (hMG), uz primenu uniformnih protokola.

U toku prve faze ciklusa kod svih bolesnica analizirani su: dinamika vrednosti prečnika folikula, vreme i ultrazvučni parametri nastale ovulacije i debljina endometrijuma.

Ultrasonografski smo pratili dinamiku, kinetiku i trend prečnika folikula ovarijskog kod obe grupe bolesnica od -5. do -1. dana ciklusa, odnosno u toku 5 uzastopnih dana. U našem ispitivanju prečnik vodećeg folikula povećavao se kontinuirano u svim ispitivanim ciklusima.

Dnevni porast vodećeg folikula bio je veći u grupi E, ali to nije bilo statistički značajno. Za procenu razvojne dinamike rastućih folikula značajniji je karakter kontinuiranog dnevnog porasta srednjeg folikulskog prečnika, nego iznos apsolutne vrednosti folikulskog prečnika.

Rast folikula (srednji prečnik i prečnik vodećih folikula) u grupu E gotovo je jednak rastu u grupi N i nema značajne razlike u prečniku preovulacijskog folikula. Sve ovo nas navodi na zaključak da je srednji prečnik folikula nesigurna mera za procenu kritičnog dana ovulacije, jer neki folikuli postignu zrelost kod manjeg, a neki kod većeg<sup>7</sup>.

U literaturi kao kritična vrednost preovulacijskog folikula u prirodnim i stimulisanim ciklusima navodi se širok raspon vrednosti promera uzmeđu 17 i 22 mm<sup>8</sup>. Međutim, i drugi autori, ipak kao kritičnu vrednost u svojim programima naveli su promjer od 16 mm, pri čemu je jako važno određivanje ultrasonografskih karakteristika, naročito preovulacijskog folikula<sup>8,9</sup>.

Razlika u prosečnoj debljini endometrijuma po danima ciklusa statistički je bila značajna. Indeks porasta bio je veći u grupi E, a dnevni porast bio je veći u grupi N ( $p < 0,05$ ).

U toku ispitivanja potvrđena je visoka korelacija između debljine endometrijuma sa jedne strane i dijametara i volumena i površine folikula, sa druge strane, u svim ispitivanim grupama bolesnica.

U toku prvog ciklusa stimulacije, ovulacija se odigrala kod 74% bolesnica grupe E i kod 82% bolesnica grupe N. Razlika u učestalosti po kategorijama procenata ovulacije nije bila statistički značajna, kao ni razlika unutar svake grupe ponaosob, iako se nešto veći procenat ovulacije odigrao u grupi N. Naši rezultati u skladu su sa rezultatima drugih autora<sup>10</sup>. Oni u svom istraživanju nalaze da prisustvo čak i blagog oblika endometrioze, naročito ovarijske, rezultuje smanjenim odgovorom na egzogeno unete gonadotropine, kao i manjim brojem odigranih ovulacija u odnosu na bolesnice bez endometrioze<sup>10</sup>.

Hiperstimulacija hMG, kao efikasna metoda u realizaciji visokog procenta ovulacije, navedena je u radovima i drugih autora. Ecochard i sar.<sup>11</sup> ispitivali su efikasnost hMG u poređenju sa klomifen citratom (KC), za stimulaciju ovulacije uz IUI na broj ostvarenih trudnoća po ciklusu. Rezultati su pokazali da su oba preparata bila podjednako efikasna. Kaplan i sar.<sup>12</sup> poredili su efikasnost supkutano datog hMG u poređenju sa intramuskularnom hMG za kontrolisanu hiperstimulaciju ovarijskog sa IUI. Bolesnice su bile zadovoljne supkutanim načinom davanja, a efikasnost i podnošljivost oba načina aplikacije bila je slična.

Novija dostignuća omogućila su primenu dugodelujućeg analoga gonadotropin – rilizing hormona čime se optimizuje efikasnost protokola stimulacije ovarijskog<sup>13</sup>. Mahani i Afnan<sup>14</sup> navode da je metoda hiperstimulacija ovarijskog hMG uz IUI efikasnija po broju ostvarenih trudnoća u odnosu na KC + IUI, KC + hMG + IUI i na prirodnji ciklus + IUI i kod bolesnica sa endometriozom i kod bolesnica sa nepoznatim uzrokom infertilitea.

Ni kod jedne bolesnice nije došlo do težeg oblika hiperstimulacije jajnika.

## Zaključak

Primena kombinacije kontrolisane ovarijske hiperstimulacije hMG je efikasna, jeftina i bezbedna metoda lečenja neplodnih parova, naročito kod neobjašnjene infertilitea. Blagi oblik endometrioze, kao etiološki faktor neplodnosti ima negativni uticaj na uspeh lečenja u odnosu na neobjašnjeni uzrok neplodnosti. Ultrasonografija je značajna metoda u dijagnozi uzroka ženske neplodnosti. Ultrazvuk predstavlja direktnu, neinvazivnu, brzu i komfornu dijagnostičku metodu koja omogućava direkstan uvid u morfološke promene na jajniku i endometrijumu materice u toku menstrualnog ciklusa. Kontinuirani ultrasonografski monitoring u predikciji i detekciji ovulacije pruža sledeće mogućnosti: praćenje rasta folikula u toku ciklusa merenjem njihovog broja i dijametra, prikazivanje intrafolikulskih struktura i observaciju periovulacijskog perioda, praćenje broja i dijametra sekundarnih folikula. Korigovanjem doze medikamenta koji se upotrebljavaju za stimulaciju ovulacije moguće je preventirati pojavu sindroma hiperstimulacije jajnika u stimulisanom ciklusu.

## LITERATURA

1. Hart R. Unexplained infertility, endometriosis, and fibroids. *BMJ* 2003; 327(7417): 721–4.
2. Karabacak O, Kambic R, Gursoy R, Ozeren S. Does ovulation induction affect the pregnancy rate after laparoscopic treatment of endometriosis? *Int J Fertil Womens Med* 1999; 44(1): 38–42.
3. Bayer RS, Seibel MM. Endometriosis: Pathophysiology and Treatment In: Seibel MM, editor. Infertility: a comprehensive text. Connecticut: Appelton & Lange; 1990. p. 111–29.
4. Radonjić-Lazović G. Endometriozis and infertility. In: Petković S, editor. Ginekologija. Beograd: Elit Medica; 2004. p. 272–8. (Serbian)
5. Gombel C, Silverberg GS. The fallopian tube. In: Gombel C, Silverberg GS, editors. Pathology in gynecology and obstetrics. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1994. p. 284–312.
6. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Hum Reprod* 1999; 14(5): 1332–4.
7. Ng EH, Yeung WS, Ho PC. The significance of antral follicle count in controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination. *J Assist Reprod Genet* 2005; 22(9–10): 323–8.
8. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med* 1999; 340(3): 177–83.
9. Richmond JR, Deshpande N, Lyall H, Yates RW, Fleming R. Follicular diameters in conception cycles with and without multiple pregnancy after stimulated ovulation induction. *Hum Reprod* 2005; 20(3): 756–60.
10. Somigliana E, Infantino M, Benedetti F, Arnoldi M, Calanna G, Ragni G. The presence of ovarian endometriomas is associated with a reduced responsiveness to gonadotropins. *Fertil Steril* 2006; 86(1): 192–6.
11. Ecobard R, Mathieu C, Royere D, Blache G, Rabilloud M, Czyba JC. A randomized prospective study comparing pregnancy rates after clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin before intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2000; 73(1): 90–3.
12. Kaplan PF, Austin DJ, Freund R. Subcutaneous human menopausal gonadotropin administration for controlled ovarian hyperstimulation with intrauterine insemination cycles. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(6): 1421–6.
13. Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K, Lunenfeld B. Ovarian stimulation: from basic science to clinical application. *Reprod Biomed Online* 2002; 5 Suppl 1(3): 73–86.
14. Mahani IM, Afnan M. The pregnancy rates with intrauterine insemination (IUI) in superovulated cycles employing different protocols (clomiphene citrate (CC), human menopausal gonadotropin (HMG) and HMG+CC) and in natural ovulatory cycle. *J Pak Med Assoc* 2004; 54(10): 503–5.

Rad je primljen 19. IX 2007.



## Bezbednost simultanih resekcija kolona i jetre u hirurškom lečenju karcinoma kolorektuma i sinhronih metastaza u jetri

Safety of simultaneous colon and liver resection for colorectal liver metastases

Miroslav Stojanović\*, Goran Stanojević\*, Milan Radojković\*, Aleksandar Zlatić\*, Ljiljana Jeremić\*, Branko Branković\*, Milan Jovanović\*, Miloš Kostov†, Miodrag Zdravković‡, Dragan Milić\*

Klinički centar Niš, \*Hirurška klinika, Niš; Vojna bolnica, †Odeljenje patologije, Niš;  
‡Zavod za sudsku medicinu, Niš

### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Pitanje optimalnog vremena lečenja sinhronih metastaza kolorektalnog karcinoma (KRK) u jetri nije definisano do kraja. Cilj našeg rada bio je da se utvrdi sigurnost simultanih operacija na kolonu i na jetri, kao i neposredan uticaj ovog vira lečenja na morbiditet i mortalitet bolesnika sa sinhronim metastazama KRK u jetri. **Metode.** Intraoperativni nalaz i postoperativni podaci za 31 bolesnika sa simultanom operacijom kolona i jetre zbog metastaza KRK, upoređeni su sa rezultatima lečenja 51 bolesnika iz grupe operisanih u dva vremena. Analizirani su sledeći parametri: demografske karakteristike, broj metastatskih promena, tip operativnog zahvata na jetri i kolonu, vreme trajanja operativnog zahvata, intraoperativni gubitak krvi, procenat postoperativnih komplikacija, dužina hospitalizacije i hospitalni mortalitet. **Rezultati.** U toku simultanih operacija, urađeno je pet heptektomija, tri sektorektomije, dve trisegmentektomije, tri bisegmentektomije, šest segmentektomija i 12 metastazektomija, koje su kombinovane sa 13 desnih hemikolektomija, šest levih hemikolektomija, šest prednjih resekcija rektuma, pet ekstirpacija rektuma i jedan segmentnom resekcijom kolona. Vreme trajanja simultanih operacija bilo je statistički značajno kraće (280 min/330 min), kao i zbirni gubitak krvi (450/820 ml). Stopa postoperativnih komplikacija bila je niža u grupi bolesnika operisanih simultano (19,35/19,60%), ali bez statističke značajnosti. Hospitalni mortalitet nije registrovan ni u jednoj grupi. Dužina hospitalizacije bila je, takođe, značajno kraća u grupi bolesnika sa simultanom operacijom (10,2 vs 18,34 dana). **Zaključak.** S obzirom na činjenicu da se problemi primarnog tumora i metastaza KRK u jetri rešavaju u jednom operativnom aktu i time značajno smanjuje vreme trajanja operativnog zahvata, intraoperativni gubitak krvi, dužina hospitalizacije i procenat komplikacija, simultane resekcije kolona i jetre, izvedene od kompetentnih hirurga, predstavljaju bezbedne i efikasne operacije.

### Ključne reči:

kolorektalne neoplazme; jetra; neoplazme, metastaze; hirurgija digestivnog sistema, procedure; prognoza.

### Abstract

**Background/Aim.** Surgical strategy for the treatment of resectable synchronous hepatic metastases of colorectal cancer (CRC) remains controversial. The aim of this study was to assess safety of simultaneous colon and liver resections and the direct effects of this type of treatment upon morbidity and mortality of the patients with synchronous hepatic metastases of CRC. **Methods.** Intraoperative and postoperative data of 31 patients with simultaneous liver and colorectal resection were compared with the data of 51 patients who had undergone colon and hepatic resection in the staging setting. Analyzed were demographic data, number of metastases, type of the liver resection, operation time, intraoperative blood loss, percentage of postoperative complications, morbidity and mortality and lenght of hospitalisation. **Results.** In the group of the patients operated simultaneously 5 hepatectomies, 3 sectionectomies, 2 trisegmentectomies, 3 bisegmentectomy, 6 segmentectomies, and 12 metastasectomies were combined with colon resection. In this group operation time (280 vs. 330 minutes) and intraoperative blood loss (450 vs. 820 ml) were lower than those in the two staged operation group. Postoperative complication rate was lower in the simultaneous group (19.35%) than in the two-staged operation group (19.60%), without statistical significance. There was no hospital mortality in both groups. The patients having simultaneous resection required fewer days in the hospital (median 10.2 days) than the patients undergone operation in the two stage (18.34 days). **Conclusion.** By avoiding a second laparotomy, overall operation time, blood loss, hospital stay and complication rate are reduced with no change in hospital mortality, so simultaneous colon and hepatic resection performed by the competent surgeons are safe and efficient for the treatment of synchronous colorectal liver metastases.

### Key words:

colorectal neoplasms; liver; neoplasm metastasis; digestive system surgical procedures; prognosis.

## Uvod

Pitanje optimalnog vremena lečenja metastaza kolorektalnog karcinoma (KRK) u jetri, otkrivenih u vreme operacije primarnog tumora (sinhrone metastaze), nije do kraja definisano<sup>1-3</sup>. Na izbor pravilne hirurške strategije i taktike lečenja bolesnika sa sinhronom metastazama utiču brojni razlozi, kako objektivni, tako i subjektivni i organizacijski<sup>4</sup>. Ovo patološko stanje može se rešiti simultanom operacijom (rešavanjem primarnog procesa i metastaza u jetri u toku istog operativnog zahvata) ili odvojenim operativnim zahvatima na kolonu i jetri, koji se izvode u kraćem ili dužem vremenskom intervalu. Simultana resekcija kolona i jetre, predstavlja najlogičniji pristup lečenju ovakvih bolesnika<sup>1-4</sup>. Međutim, za primenu ovih operacija, vezana su dva osnovna problema: prvi je problem sigurnosti ovih operacija, odnosno, da li izlaganje bolesnika dvema velikim operacijama u isto vreme povećava stopu postoperativnog morbiditeta i mortaliteta<sup>1</sup>. Nameće se i problem doslednog poštovanja osnovnih onkoloških principa, kako u kolorektalnoj hirurgiji, tako i u hirurgiji jetre, što otvara pitanje kompetentnosti hirurških timova koji bi obezbedili radikalnost oba operativna zahvata<sup>3,4</sup>.

Cilj našeg rada bio je da utvrdi sigurnost simultanih operacija na kolonu i na jetri, kao i neposredne efekte ovog vida lečenja na morbiditet i mortalitet bolesnika sa sinhronom metastazama KRK u jetri, u optimalnim uslovima univerzetske hirurške klinike, sa iskusnim timovima koji se bave kolorektalnom i resepcionom hirurgijom jetre.

## Metode

Izvršena je detaljna komparativna analiza intraoperativnih parametara i rezultata operativnog lečenja 82 bolesnika, koji su radikalno operisani u periodu 1. 1. 2001–1. 8. 2007. godine u Hirurškoj klinici Kliničkog centra u Nišu, zbog postojanja metastaza KRK u jetri. U tom periodu ukupno je izvršeno 136 resepcionih zahvata na jetri, što znači da sekundarni tumori jetre, koji se javljaju kod 60,29% bolesnika predstavljaju najčešću indikaciju za resekciju jetre. U vreme postavljanja dijagnoze primarnog tumora kolona i rektuma, postojanje resekabilnih sekundarnih promena u jetri (sinhrone metastaze) registrovano je kod 31 bolesnika (37,80%). Od toga je preoperativno ispitivanje bilo efikasno kod 24 bolesnika (77,41%), dok je kod sedam bolesnika (22,59%) dijagnoza postavljena tek detaljnom intraoperativnom eksploracijom.

Intraoperativni nalaz i postoperativni podaci 31 bolesnika sa simultanom operacijom kolona i jetre uporedeni su sa rezultatima lečenja 51 bolesnika iz grupe operisanih u dva vremena zbog nastanka metastaza u jetri, odnosno zbirnim podacima iz dve operacije (primarnog tumora na kolonu i resekcije jetre u drugom aktu) zbog postojanja metahronih metastaza.

Ispitivani bolesnici iz obe grupe ispunjavali su sledeće kriterijume operabilnosti: radikalna (R0) resekcija primarnog tumora, odsustvo ekstrahepatičnih metastaza, mogućnost odstranjenja metastatskih depozita sa negativnom resekcijском marginom, a uz očuvanje dovoljne količine funkcijskog tkiva jetre.

Analizirani su sledeći parametri: demografske karakteristike, broj metastatskih promena, tip operativnog zahvata na jetri i kolonu, vreme trajanja operativnog zahvata, intraoperativni gubitak krvi, procenat postoperativnih komplikacija i hospitalni mortalitet i dužina hospitalizacije.

Statistička značajnost određivana je upotrebom Studentovog *t* testa, pri čemu je kao granica korišćena vrednost  $p < 0,05$ .

## Rezultati

U odnosu na demografske podatke, ispitivane grupe bile su komparabilne. Prosečna starost bolesnika u grupi bolesnika simultano operisanih iznosila je 66,20, a u grupi operisanih u dva akta 64,80 godina bez statistički značajne razlike ( $p = 0,8$ ). Odnos muškaraca i žena, bio je takođe, bez statistički značajnih razlika (u grupi simultano operisanih 52,60/47,40%; u grupi operisanih u dva akta 54,30/45,70%) ( $p = 0,9$ ).

Solitarne metastaze registrovane su u sličnom odnosu u obe grupe (60,20% u grupi simultano operisanih, odnosno kod 58,40% bolesnika operisanih u dva akta) ( $p = 0,36$ ).

Prosečan broj metastatskih promena iznosio je 2,09 po bolesniku u grupi simultano operisanih, a 1,96 u grupi operisanih u dva akta.

U grupi bolesnika operisanih simultano, izvršeno je 10 (32,25%) opsežnih (major) resekcija i 21 (67,75%) resekcija manjeg obima (minor resekcija) u istom aktu sa resekcijom kolona; pet heptektomija, tri sektorektomije, dve trisegmentektomije, tri bisegmentektomije, šest segmentektomija i 12 metastazektomija. Anatomske resekcije izvedene su kod 61,29% bolesnika.

U grupi bolesnika operisanih u dva akta, urađeno je 15 opsežnih resekcija jetre (29,41%) i 36 (70,58%) resekcija manjeg obima. Anatomske resekcije urađene su kod 70,58% bolesnika.

Statistička analiza nije pokazala značajne razlike kako u opsegu hirurških intervencija na jetri ( $p = 0,45$ ), tako ni u striktnom poštovanju anatomske principa resekcije jetre (anatomski ili neanatomski tip operacije) ( $p = 0,9$ ), u odnosu na to da li je operacija urađena simultano ili u dva akta.

U toku simultanih operacija, resekcija jetre kombinovana je sa 13 desnih hemikolektomija, šest levih hemikolektomija, šest prednjih resekcija rektuma, pet amputacija (ekstirpacija) rektuma po Milesu i jednom segmentnom resekcijom kolona (tabela 1, slike 1 i 2).

Vreme trajanja simultanih operacija bilo je statistički značajno kraće i iznosilo je 280 min u odnosu na zbirno vreme trajanja dve odvojene operacije kolona i jetre od 330 min ( $p = 0,03$ ). Zbirni gubitak krvi bio je značajno manji u toku simultanih operacija (450 ml u odnosu na 820 ml) ( $p = 0,009$ ) (slika 3).

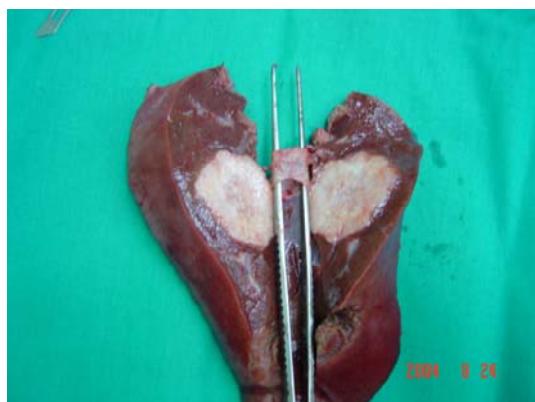
Stopa postoperativnih komplikacija bila je niža u grupi bolesnika operisanih simultano, u odnosu na operisane u dva akta. Statistička značajnost, međutim, nije potvrđena ( $p = 0,8$ ). Hospitalni mortalitet nije registrovan ni u jednoj grupi (tabele 2 i 3).

**Tabela 1****Kombinacije operativnog zahvata na jetri i kolonu u toku simultanih operacija i operacija u dva akta**

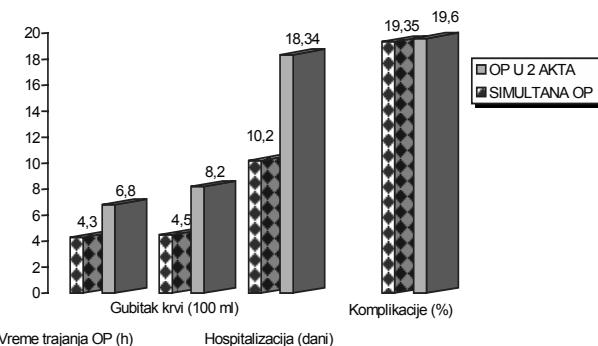
Tip resekcije	Simultane operacije/operacije u dva akta				
	Desna hemikolektomija	Leva hemikolektomija	Prednja resekcija rektuma	Ekstirpacija rektuma po Milesu	Segmentna resekcija kolona
Desna hepatektomija	2/2	0/1	0/1	0/0	0/0
Leva hepatektomija	1/2	1/1	1/1	0/1	0/0
Sektorektomija	1/1	2/2	1/0	1/1	0/0
Tri-segmentektomija	1/0	1/1	0/0	0/0	0/1
Bi-segmentektomija	2/1	1/2	0/1	0/1	0/0
Segmentektomija	1/1	3/3	1/4	1/3	0/2
Metastazektomija	3/3	2/2	3/5	3/4	1/1



Sl. 1 – Operativni preparat nakon simultane operacije (desna hemikolektomija i desna hepatektomija)



Sl. 2 – Metastaza kolorektalnog karcinoma u S4 jetre, sa zahvatanjem srednje hepatične vene (MHV) rešena anatomskom segmentektomijom



Sl. 3 – Komparativna analiza intraoperativnih parametara i postoperativnih rezultata simultanih operacija i operacija u dva akta

**Tabela 3****Neposredni rezultat simultanih operacija i operacija u dva akta kolorektalnog karcinoma sa metastazama u jetri**

Tip resekcije	Broj bolesnika	Morbiditet (%)	Mortalitet (%)
Simultana operacija	31	19,35	0
Operacija u dva akta	51	19,60	0

Dužina hospitalizacije bila je, takođe, statistički značajno kraća u grupi bolesnika sa simultanom operacijom (10,2 u odnosu na 18,34 dana) ( $p = 0,02$ ).

**Tabela 2****Komplikacije nakon simultanih operacija i operacija u dva akta**

Komplikacija	Simultana operacija (broj)	Operacija u dva akta (broj)
Bilijarna fistula	1	2
Ascites	0	1
Subfrenični apses	2	2
Tromboembolije pluća	0	1
Plućne komplikacije	3	4
Komplikacije vezane za zarastanje anastomoze na kolonu /rektumu	0	0
Ukupno	6 (19,35%)	10 (19,60%)
		$p = 0,8$

## Diskusija

Kolorektalni karcinom doživljava izuzetnu ekspanziju, zahvaljujući, pre svega, načinu života i ishrane. Kod polovine bolesnika sa KRK razvijaju se metastaze u jetri. Oko 20% (15–25%) ovih bolesnika ima metastaze u jetri u vreme postavljanja dijagnoze (sinhrone metastaze), a razvoj metastaza u jetri očekuje se još kod 30% bolesnika (metahrone metastaze)<sup>5</sup>.

Agresivni hirurški pristup metastazama jetre, koji se primjenjuje zadnjih decenija zahvaljujući poboljšanoj hirurškoj tehnici, anesteziji i boljem razumevanju anatomije jetre, ovim bolesnicima daje šanse za petogodišnje preživljavanje od 21 do 48%. Smanjenje operativnog rizika u hirurgiji jetre (operativni mortalitet ispod 5%, a ukupni procenat komplikacija ispod 20%) dovelo je do povećanja mogućnosti za lečenje bolesnika poodmaklog životnog doba, kao i onih sa konkomitantnim oboljenjima<sup>6</sup>. Iako je hirurgija jetre danas relativno bezbedna hirurgija, sa jasno definisanim protokolima i uz minimalni operativni rizik, brojna pitanja u hirurgiji sekundarnih tumora jetre ostala su otvorena. Jedan od problema, sa kojim se kolorektalni hirurzi i hirurzi koji se bave hirurgijom jetre često sreću je i problem optimalnog vremena rešavanja sinhrnih metastaza kolorektalnog karcinoma u jetri<sup>1–6</sup>.

Dijagnoza sekundarnih promena u jetri sve se tačnije postavlja preoperativno, zahvaljujući, pre svega, uvođenju savremenih dijagnostičkih metoda u rutinsku obradu bolesnika sa KRK. Kombinacija ultrazvuka sa kompjuterizovanim tomografijom (KT) ili magnetnom rezonancijom (MR) daje zadovoljavajući procenat otkrivanja metastaza u jetri (preko 90%), tako da, u današnje vreme, KT ili MR gornjeg abdomena moraju biti sastavni deo standardne preoperativne pripreme bolesnika sa KRK<sup>6</sup>. U slučaju da se preoperativno verifikuju sekundarni depoziti KRK u jetri, odluka o tipu operativnog zahvata donosi se uz konsultaciju hirurga i onkologa koji se bave lečenjem sekundarnih tumora jetre.

I najbrižljivije sprovedena preoperativna dijagnostika, međutim, u odredenom procentu, daje lažno negativne rezultate (na našem materijalu 22,59%), tako da se hirurg tek na operacijskom stolu susreće sa metastazama u jetri. U tom slučaju, odluka o taktici lečenja ovih promena ostaje na hirurgu koji radi primarnu operaciju.

Raniji stavovi o tome bili su sledeći: odstraniti primarni tumor, uraditi metastazektomiju periferno postavljenih tumora, izbegavati istovremenu primenu resekcije kolona i većih resekcija jetre u isto vreme i ukoliko postoje mogućnosti, uraditi intraoperativni ultrazvuk. U postoperativnom toku, savetuje se poštovanje postulata koje je postavio Sheeles<sup>7–10</sup>: operisati u što kraćem vremenskom intervalu tumore čiji je dijametar veći od 4 cm, dok se za ostale bolesnike preporučuje primena tzv. „vremenskog testa“ (u trajanju od par nedelja do par meseci), tokom kojeg će se proceniti biološka agresivnost tumora i odgovor na primjenjenu hemoterapiju.

Zastupnici ideje o odloženoj resekciji sinhrnih metastaza u jetri navode više prednosti ovakvog pristupa. Ovakav stav, pre svega, ne dovodi u pitanje kompetentnost hirurga, da na dovoljno siguran i onkološki radikalni način pristupi kolorektalnom karcinomu i sekundarnim promenama u jetri.

S obzirom na činjenicu da veliki broj opštih hirurga može vrlo kvalitetno rešiti kolorektalni karcinom, a da se hirurgijom jetre bavi samo mali broj hirurga koji poseduju adekvatnu obuku i broj operacija na jetri (a koji su locirani mahom u univerzitetskim klinikama), ovaj pristup je apsolutno opravдан za većinu institucija koje se bave opštom hirurgijom<sup>7–9</sup>.

U specijalizovanim ustanovama, međutim, u kojima postoje kompetentni hirurzi iz obe oblasti, preporučuje se liberalna primena dve procedure u istom aktu, odnosno simultana resekcija kolona i jetre<sup>1–4, 9, 11</sup>. Danas je simultana hirurgija kolona i jetre bezbedna. Dužina operacije, gubitak krvi, procenat intraoperativnih i postoperativnih komplikacija u toku simultane operacije su ili u istom procentu<sup>2–4</sup> ili značajno manji u odnosu na zbir ovih parametara u dva odvojena operativna zahvata, što pokazuju i naši rezultati<sup>1–3</sup>.

Jedna od negativnih strana simultanih operacija je povećan rizik nastanka septičnih komplikacija, zbog kombinovanja kontaminirajuće procedure na kolonu sa čistim operacijama na jetri<sup>9, 11, 12</sup>. Međutim, zahvaljujući savremenim metodama mehaničke i antibiotske pripreme kolona, većina savremenih autora ne registruje značajno veći procenat septičnih komplikacija pri simultanim operacijama<sup>9, 11</sup>. U našoj seriji nije registrovan nijedan slučaj komplikacija vezanih za anastomozu na kolonu i/ili rektumu, što objašnjavamo pažljivom selekcijom i brižljivom pripremom bolesnika i, pre svega, velikim iskustvom kolorektalnih hirurga u našoj instituciji, sa preko 200 operativnih zahvata u toj oblasti na godišnjem nivou.

Činjenica je da postupci vaskularne okluzije jetre (Pringleov manevar), blokadom portne cirkulacije u mezenteričnom basenu, mogu dovesti do otežanog zarastanja kolorektalnih anastomoza. Ipak, ova pojava u praksi je izuzetno retka, tako da i naša istraživanja nisu registrovala komplikacije zarastanja anastomoza<sup>5, 11</sup>. Osnovni razlog za to je kraće trajanje okluzije (prosечно 24 minuta) i standardna primena intermitentne *inflow* okluzije (periodi okluzije 10–15 minuta, nakon koje sledi reperfuzija od 5 minuta) na našem materijalu.

Osnovna prednost simultanih operacija je u radikalnom, onkološki najopravdanim rešavanju malignog procesa – u jednom aktu. Na ovaj način izbegava se druga hospitalizacija, druga anestezija i druga operacija. Psihološki momenat kod bolesnika, koji je svestan činjenice da u sebi nosi metastaze malignog procesa za vreme pripreme za drugi operativni zahvat, takođe nije za zanemarivanje. Ekonomski prednosti simultanih operacija takođe su evidentne<sup>1–3, 9, 11, 12</sup>. Rezultati hirurškog lečenja metastaza KRK u jetri ne pokazuju statističke razlike u petogodišnjem preživljavanju (31% u grupi operisanih simultano, u odnosu na 28% u grupi operisanih u dva akta)<sup>12, 13</sup>.

U odnosu na opseg resekcije jetre, postoji saglasnost u stavovima da hirurgija sekundarnih tumora jetre mora biti poštendna, jer česti recidivi metastaza KRK (do 80%) mogu zahtevati višestruke reoperacije sa dodatnim smanjenjem funkcionalnog parenhima jetre<sup>5, 6–8</sup>. Iako pojedini autori navode slične rezultate nakon anatomske i neanatomske resekcije jetre, uz poštovanje resekcionske margine od najmanje 2–10 mm, većina autora smatra da se pomirenje principa poštendnosti i onkološkog radikaliteta može postići anatomskim,

odnosno segmentno-orientisanim resekcijama jetre<sup>14-17</sup>. S obzirom na to da se metastaze šire portnim krvotokom i da su dugo prisutne unutar jednog anatomskega segmenta jetre, jasna je njihova onkološka prednost. Ovaj tip operacija omogućava izvođenje resekcije sa sigurnosnom linijom do 20–30 mm, što garantuje radikalnost procedure. Anatomski pristup u hirurgiji jetre takođe smanjuje i procenat intraoperativnih komplikacija, koje mogu nastati usled ugrožavanja portnih biliovaskularnih teritorija susednih segmenata tokom neanatomskih intervencija<sup>10</sup>.

Metastazektomija (odstranjenje samog metastatskog tumora uz sigurnosnu liniju od minimalno 1 cm) preporučuje se: kod malih tumora (1–2 cm), kod onih koji su periferno postavljeni (udaljeni od većih vaskularnih ili bilijarnih struktura), kao dopuna heptektomije na suprotnoj strani (u slučaju bilateralnih metastaza) i u slučaju jako izražene ciroze, fibroze ili masne infiltracije jetre<sup>10, 13, 18</sup>. Kao sledbenici škole anatomske hirurgije jetre, kod obe grupe bolesnika, izvodili smo segmentno-orientisane resekcije jetre kod preko 2/3 operacija.

U odnosu na opseg operativnog zahvata u toku simultanih operacija, stavovi su jedinstveni da se svaka resekcija jet-

re može izvesti simultano sa desnom hemikolektomijom. Svaka procedura na kolonu može se kombinovati sa resekcijom do dva segmenta jetre. Simultanu resekciju levog kolona i desnog heptektomiju treba izvesti samo kod bolesnika u jako dobrom opštem stanju<sup>1-5</sup>. Procenat opsežnih (major) i manje opsežnih (minor) resekcija jetre kod ispitivanih bolesnika, kretao se u odnosu 1 : 2 u obe grupe, bez statistički značajnih razlika.

### Zaključak

Simultane resekcije kolona i jetre bezbedne su i efikasne operacije sinhronih metastaza KRK u jetri, koje ne povećavaju operativni morbiditet i mortalitet. Izbegavanjem druge operacije, osim pozitivnog psihološkog efekta na bolesnika, smanjuju se ukupna dužina operativnog zahvata, količina izgubljene krvi i dužina hospitalizacije. Ovaj pristup bolji je i sa onkološkog aspekta, jer u istom aktu radikalno rešava primarni proces i sekundarne promene, zbog čega se primena simultanih operacija preporučuje u svim slučajevima kada ih je moguće izvesti.

### LITERATURA

- Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, DeMatteo R, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2003; 197(2): 233–41.
- Jaeck D, Bachellier P, Weber JC, Mourad M, Walf P, Boudjema K. Surgical treatment of synchronous hepatic metastases of colorectal cancers. Simultaneous or delayed resection? *Ann Chir* 1996; 50(7): 507–12. (French)
- Jaeck D, Bachellier P, Weber JC, Boudjema K, Mustun A, Páris F, et al. Surgical strategy in the treatment of synchronous hepatic metastases of colorectal cancers. Analysis of a series of 59 operated on patients. *Chirurgie* 1999; 124(3): 258–63. (French)
- Chua HK, Sondenaa K, Tsiotos GG, Larson DR, Wolff BG, Nagorney DM. Concurrent vs. staged colectomy and heptectomy for primary colorectal cancer with synchronous hepatic metastases. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(8): 1310–6.
- Fusai G, Davidson BR. Management of colorectal liver metastases. *Colorectal Dis* 2003; 5(1): 2–23.
- Fong Y, Blumgart LH. Hepatic resection. In: Souba W, Mitchell P, Fink MD, Beth Y, Karlan MD, editors. *Surgery Principles and Practice*. Web Publishing. 2005. p. 547–65. Available from: <http://www.amazon.com/ACS-Surgery-Principles-Wiley-Sonba/dp/097483274x>
- Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Gall FP. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery* 1991; 110(1): 1–29.
- Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 1990; 77(11): 1241–6.
- Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19(1): 59–71.
- Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12(1): 165–92, xi.
- Lyas S, Zamir G, Matot I, Goitein D, Eid A, Jurim O. Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2001; 78(1): 17–21.
- Liu LX, Zhang WH, Jiang HC. Current treatment for liver metastases from colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2003; 9(2): 193–200.
- Vassiliou I, Arkadopoulos N, Theodosopoulos T, Fragulidis G, Marinis A, Kondi-Paphiti A, et al. Surgical approaches of resectable synchronous colorectal liver metastases: timing considerations. *World J Gastroenterol* 2007; 13(9): 1431–4.
- Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, et al. Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma. *Am J Surg* 2001; 181(2): 153–9.
- Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, et al. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg* 2002; 137(7): 833–40.
- Finch RJ, Malik HZ, Hamady ZZ, Al-Mukhtar A, Adair R, Prasad KR, et al. Effect of type of resection on outcome of hepatic resection for colorectal metastases. *Br J Surg* 2007; 94(10): 1242–8.
- Yasui K, Shimizu Y. Surgical treatment for metastatic malignancies. Anatomical resection of liver metastasis: indications and outcomes. *Int J Clin Oncol* 2005; 10(2): 86–96.
- Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30(1): 7–11.

Rad je primljen 19. IX 2007.



## Značaj identifikacije i lokalizacije *culprit* lezije perfuzionom scintigrafijom miokarda u indikaciji za perkutanu koronarnu intervenciju

Diagnostic significance of myocardial perfusion scintigraphy in identification and localisation of culprit lesions in patients undergoing elective PTCA

Branislav Baškot\*, Zoran Janković\*, Slobodan Obradović†, Rusović Siniša‡,  
Vjekoslav Orozović†, Branko Gligić†, Robert Jung§, Vladimir Ivanović§,  
Miodrag Pavlović||, Nenad Ratković†

Vojnomedicinska akademija, \*Institut za nuklearnu medicinu, †Klinika za urgentnu medicinu,  
‡Institut za radiologiju, Beograd; §Institut za kardiovaskularne bolesti, Sremska Kamenica;  
||Zdravstveni centar Apatin, Apatin

### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Koronarna angiografija daje informacije o anatomiji i stanju koronarnih arterija, dok perfuziona scintigrafija miokarda (PSM) omogućuje procenu stepena ishemije do koje dovodi stenoza koronarne arterije. Cilj bio je procena dijagnostičke tačnosti PSM u identifikaciji i lokalizaciji *culprit* lezije – vinovnika ili uzroka budućeg neželjenog događaja tipa infarkta miokarda/srčane smrti, kod bolesnika sa koronarografski nađenom stenozom  $\geq 75\%$  bar jednog koronarnog krvnog suda. **Metode.** Ispitanjem je obuhvaćen 91 bolesnik sa koronarnom arterijskom bolešću (KAB), i koronarografski detektovanom koronarnom stenozom  $\geq 75\%$  bar jednog koronarnog krvnog suda. Kod svih bolesnika urađena je PSM sa radiofarmakom  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI uz test opterećenja "DypEX" (dipyridamol u dozi od 0,56 mg po kg telesne mase *iv* kontinuirano tokom četiri minuta + ergobicikl niskog nivoa fizičkog opterećenja 50 W narednih pet minuta. Na osnovu odnosa relativnog stepena nakupljanja aktivnosti u fazi stresa i resta utvrđena su dva parametra: reverzibilni skor (RS) i indeks RS (IRS) koji su definisanim vrednostima identifikovali *culprit* leziju. **Rezultati.** Ispitane su 273 vaskularne teritorije (4 641 segment). Ukupna osjetljivost, specifičnost i dijagnostička tačnost RS u determinisanju *culprit* lezije bili su 90,1%, 87,1% i 89,4%, sa pozitivnom prediktivnom vrednošću (PPV) 95,8%, a IRS 94,1%, 93,3% i 94% sa PPV 98%. **Zaključak.** Parametri RS i IRS omogućuju veoma uspešno determinisanje i lokalizaciju *culprit* lezija u indikaciji za perkutanu koronarnu intervenciju.

### Abstract

**Background/Aim.** The coronary angiography provides information on the anatomical state of the coronary tree, while myocardial perfusion scintigraphy (MPI) facilitates the evaluation of the grade of ischaemia that a particular stenosis produces. The purpose of MPI is to detect the coronary stenosis that provokes the ischaemia and is termed the "culprit lesion". The aim of this study was to evaluate the accuracy of 1-day DypEX  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin tomography in the identification and localization of culprit lesion in the patients with known coronary artery disease (CAD). **Methods.** Ninety-one (91) patients with known CAD were studied. In all of them significant coronary narrowing ( $\geq 75\%$  luminal stenosis) was angiographically detected. All the patients were submitted to 2 *iv*. injections of  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin, one in a peak of pharmacologic dipyridamole stress protocol with concomitant low level bicycle exercise 50W (DypEX) and the other 3 h after exercise. Quantification of regional tetrofosmin uptake was performed using short-axis myocardial tomogram that was divided on 17-segments for each study. Reversibility scor (RS)  $\geq 3$  determinated culprit lesion. Two of segments with scor 5 (index of reversibility scor – IRS) in the territory of coronary artery stenoses determinated culprit lesion. **Results.** A total of 273 vascular territories (4641 segments) were analyzed before percutaneous coronary intervention (PCI). Overall sensitivity, specificity, and accuracy using RS  $\geq 3$  and IRS were 90.1%, 87.1%, 89.4%, with positive predictive value 95.8%, and 94.1%, 93.3%, 94%, with positive predictive value 98%, respectively. **Conclusion.** RS and IRS significantly improve sensitivity, specificity, and accuracy for determination of culprit lesion in patients undergoing PCI.

### Ključne reči:

koronarna bolest; dijagnoza; tomografija, kompjuterizovana, emisiona; angioplastika, translumenska, perkutana, koronarna; angiografija koronarnih arterija.

### Key words:

coronary disease; diagnosis; tomography, emission-computed; angioplasty, transluminal, percutaneous, coronary; coronary angiography.

## Uvod

Upotreba perkutane koronarne intervencije (PKI) u cilju terapije „obolele“ koronarne arterije danas prednjači u terapiji koronarne arterijske bolesti (KAB). Međutim, na kompleksnu odluku o optimalnom načinu lečenja KAB značajno utiče klinička slika, tj. da li je u pitanju asimptomatska, stabilna i/ili nestabilna angina pektoris ili akutni infarkt miokarda<sup>1</sup>. Takođe, na terapijski izbor utiču morfološki supstrat – morfološke karakteristike lezije (tip lezija A, B, C prema klasifikaciji) *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC), odnosno spektar od jednosudovne do teških trosudovnih bolesti, uticaj koronarne lezije na perfuziju periferije, globalna i regionalna srčana funkcija, kao i komorbidna stanja<sup>2,3</sup>.

Uprkos nespornim kliničkim vrednostima koronarografije, nađena stenoza i njen stepen mogu varirati u odnosu na njihov funkcijski značaj. Koronarografija kao invazivna dijagnostička procedura omogućuje samo anatomsку procenu i njom se ne može proceniti funkcijски značaj individualne koronarne lezije, te često ni veličina niti lokalizacija lezije ne daju proporcionalno identičan „funkcijski odgovor“ na periferiji u smislu nađene ishemije. Potreba za procenom funkcijskog značaja angiografski nađene stenoze opšti je klinički problem. Andreas Gruentzig naglašava da je pored koronarografije neophodno dodatno ispitivanje i zaključuje da je neophodna dijagnostička procedura koja će nakon koronarografije omogućiti procenu funkcijskog značaja uočene lezije-stenoze<sup>4</sup>.

Prvi pokušaj determinisanja *culprit* lezije perfuzionom scintigrafijom miokarda (PSM) obavljen je početkom 80-ih godina prošlog veka<sup>5-7</sup>. Današnja definicija te lezije – da je *culprit* lezija ishemija na periferiji koju provočira koronarografski utvrđena stenoza, nije precizna, jer ne definiše dva patofiziološka aspekta: a) stepen „ozbiljnosti-dubine“ ishemije, b) ekstenziju ili prostranstvo zahvaćenog miokarda<sup>4,8-10</sup>. Stoga, postavili smo hipotezu da uvođenje dva parametra, reverzibilni (RS) i indeks RS skor (IRS), determiniše *culprit* leziju u zoni koju irigira pripadajuća koronarna arterija sa koronarografski nađenom stenozom  $\geq 75\%$  koju smo prihvatali kao prvi parametar *culprit* lezije.

Cilj rada bio je da se uvođenjem novih parametara RS i IRS determiniše *culprit* lezija ispod koronarografski nadene stenoze  $\geq 75\%$  bar jednog koronarnog krvnog suda i tako izdvoje bolesnici kod kojih će PKI imati optimalan terapijski efekat.

## Metode

Ispitivanjem je obuhvaćen 91 bolesnik (72 muškog i 19 ženskog pola) sa koronarografski nađenom stenozom  $\geq 75\%$  bar jednog koronarnog krvnog suda i sa ishemiskom bolešću srca tipa stabilne ili nestabilne angine pektoris.

Svim ispitnicima urađena je perfuziona scintigrafija miokarda (PSM) po jednodnevnom protokolu, uz pripremu modifikovanog testa farmakološkog opterećenja DypEX<sup>11,12</sup> (dipiridamol je dat intravenozno (*iv*), kontinuirano tokom četiri minuta u dozi od 0,56 mg po kg telesne mase, uz pri-

dodat test fizičkog opterećenja ergobiciklom niskog nivoa (50 W, tokom narednih pet minuta). Tokom testa fizičkog opterećenja (2–3 minuta) data je *iv* prva doza radiofarmaka od 370 MBq <sup>99m</sup>Tc-MIBI, a tri časa kasnije druga doza od 740 MBq u fazi mirovanja<sup>4</sup>. Dijagnostičko snimanje izvođeno je 15 min nakon stresa, a 35 min nakon davanja druge doze radiofarmaka, SPECT tehnikom, primenom gama kamere „Orbiter“ marke „Siemens“, širokog vidnog polja i nisko energetskim kolimatorom opšte namene, povezanim sa pripadajućim kompjuterom tipa „Micro-Delta“. Dijagnostičke slike prikupljane su u 32 projekcije u polukružnom luku od 180°, počev od anteriorne 0° do leve posteriorne pozicije 180°.

Za obradu i analizu relevantnih podataka dobijenih SPECT studijom korišćen je Stirnerov program (*Euro-menu*), lično modifikovan („polarna mapa vitalnosti“ podeljena na 33 segmenta i modifikovana u 17 segmenata koje smo povezali sa pripadajućim koronarnim arterijama, u kojima smo u daljoj obradi računali relativni stepen nakupljanja datog radiofarmaka). Primenom filtrovane projekcije unazad dobijeni su preseci srca po horizontalnoj, vertikalnoj i kratkoj osi. Preseci po kratkoj osi bili su podeljeni u tri grupe koje su obrazovale subapeksni, srednjeventrikularni i bazalni presek. Subapikalni presek bio je podeljen na četiri segmenta (90°), a srednjeventrikularni i bazalni na šest segmenta (60°) čime je dobijeno 16 segmenta za obradu podataka i apeks (ukupno 17). U odnosu na anatomsku strukturu, dobijeni segmenti bili su povezani sa pripadajućim koronarnim arterijama po preporuci AHA/ACC o segmentnoj preraspodeli kod tomografskog slikanja<sup>2,3</sup> za: desna arterija anonima (*right innominate artery – RIA*) – basal anterior, basal anteroseptal, mid anterior, mid anteroseptal, apical anterior, apical septal i apex; ACx – basal inferolateral, basal anterolateral, mid inferolateral, mid anterolateral, apical lateral; desna koronarna arterija (*right coronary artery – RCA*) – basal inferoseptal, basal inferior, mid inferoseptal, mid inferior, apical inferior.

Relativni stepen nakupljanja radiofarmaka po segmentu je izražavan u procentima i izračunat u odnosu na segment sa maksimalnim stepenom nakupljanja radiofarmaka. Na osnovu relativnog stepena nakupljanja radiofarmaka po segmentima određivan je i ocenjivan nalaz po sledećem definisanim kriterijumu: nakon stresa: 1. normalan nalaz ( $\geq 85\%$ ), 2. verovatno normalan nalaz (75–84%), 3. sumnjiv nalaz (65–74%), 4. verovatno abnormalan nalaz (50–64%) i 5. abnormalan nalaz ( $< 50\%$ ); u fazi resta: 1. normalan nalaz ( $\geq 90\%$ ), 2. verovatno normalan nalaz (80–89%), 3. sumnjiv nalaz (70–79%), 4. verovatno abnormalan nalaz (55–69%) i 5. abnormalan nalaz ( $< 55\%$ ).

Na osnovu odnosa relativnog stepena nakupljanja radiofarmaka u fazi stresa i fazi resta istog segmenta utvrđivan je RS i ocenjen skorom 1–5.

U zoni irigacije pripadajuće koronarne arterije RS  $\geq 3$  smatran je abnormalnim i definisao je *culprit* leziju. Minimalno dva segmenta u zoni irigacije pripadajuće koronarne arterije ocenjivana su sa RS 5 i definisana kao IRS što je determinisalo *culprit* leziju.

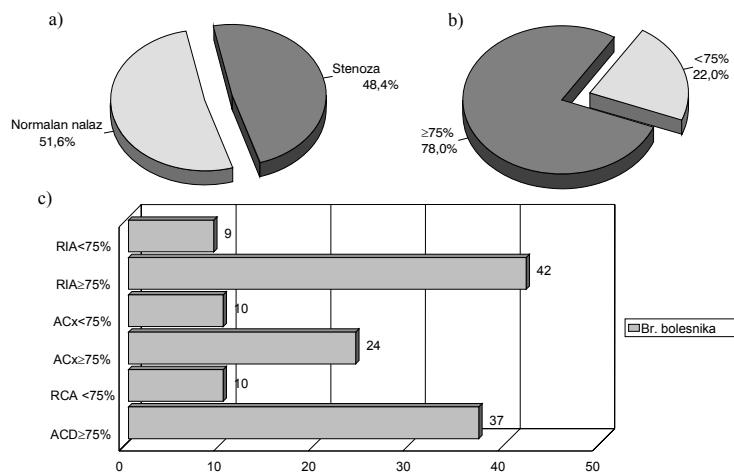
Koronarografijom po Judkinsu utvrđivani su lokalizacija, stepen i tip lezije, i potvrđen dobijeni nalaz PSM.

Poređenje rezultata PSM sa koronarografskim nalazom izvršen je formiranjem matrice odlučivanja u kojoj je PSM nalaz ispitivani test, a koronarografija stvarno stanje, odnosno bolest ispitivane koronarne arterije. Na osnovu matrice odlučivanja izračunati su specifičnost, osetljivost, tačnost, pozitivna prediktivna vrednost (PPV) i negativna prediktivna vrednost (NPV).

## Rezultati

Kod ukupno 91 ispitanika (72 muškog i 19 ženskog pola, prosečna starost  $52,15 \pm 8,26$  godine) sa urađenom koronarografijom ispitane su 273 koronarne arterije i nadene 132 obolele od kojih 103 arterije sa stenozom  $\geq 75\%$ , a 29 sa stenozom  $< 75\%$ .

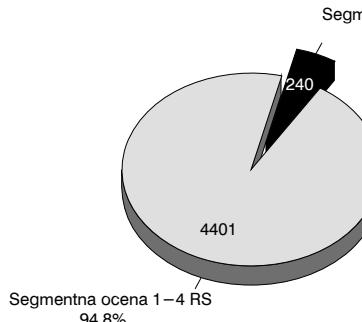
Slika 1 (a) prikazuje broj bolesnika sa koronarografski nađenom stenozom, 1 (b) suženje dijametra (%) obolelih arterija, a 1 (c) stepen stenoze kod pojedinih arterija.



**Sl. 1 – Nalaz koronarografske stenoze kod 132 bolesnika pre perkutane koronarne intervencije (a – koronarografski nalaz ispitanika; b – zastupljenost različitih stenoza kod obolelih arterija)**

RIA – desna arterija anonima; ACx – arterija cirkumfleksa; ACD – desna koronarna arterija.

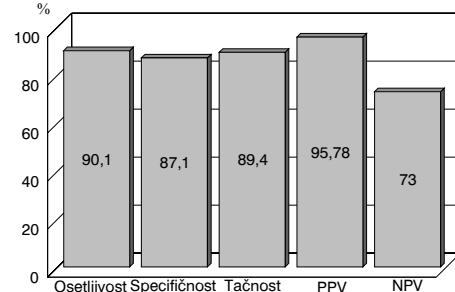
Slika 2 prikazuje ocene segmentne perfuzije RS ispod koronarografski utvrđenih stenoza.



**Sl. 2 – Broj nađenih segmenta ocenjivanih reverzibilnim skorom (RS) od 1 do 5**

Ispitano je i ocenjeno ukupno 4 641 segmenat PSM ispod 273 pripadajuće koronarne arterije i nađeno ukupno 240 segmenata ocenjenih ocenom 5, što čini 5,17% ukupnog broja ispitanih segmenata.

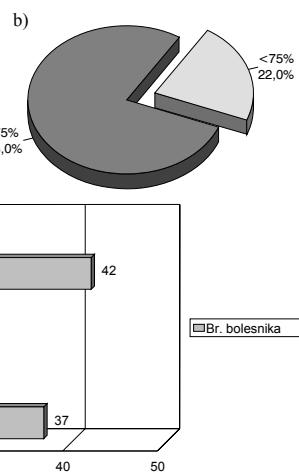
Značaj RS u identifikaciji *culprit* lezije pre PKI prikazan je slikom 3.



**Sl. 3 – Značaj reverzibilnog skora u identifikaciji *culprit* lezije pre perkutane koronarne intervencije**

PPV – pozitivna prediktivna vrednost; NPV – negativna prediktivna vrednost

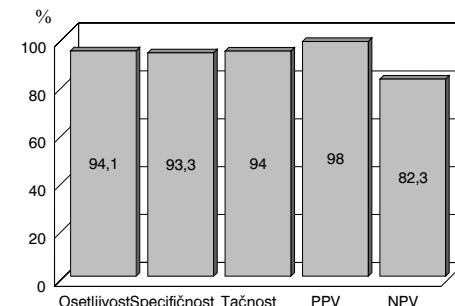
Segmentna preraspodela aktivnosti ocenjivana je primenom RS kod 91 ispitanika neposredno pre PKI. Ukupno je



ispitan i ocenjen 4 641 segment ispod 273 pripadajuće koronarne arterije i dobiveni su: osetljivost 90,1%, specifičnost 87,1%, tačnost 89,4%, a PPV 95,78% i NPV 73%.

Primenu RS po pojedinačnim koronarnim arterijama prikazani su u tabeli 1.

Slika 4 jasno pokazuje poboljšanje determinisanja *culprit* lezije kada je u ocenjivanju korišćen IRS najmanje dva



**Sl. 4 – Dijagnostički značaj indeksa reverzibilnog skora u proceni *culprit* lezije**

PPV – pozitivna prediktivna vrednost; NPV – negativna prediktivna vrednost

segmenta ispod odgovarajuće koronarne arterije sa nađenom stenozom 75%, ocenjen ocenom 5 RA.

Dijagnostički značaj IRS u identifikaciji *culprit* lezije kod pojedinačnih koronarnih arterija prikazan je u tabeli 2.

dene višesudovne bolesti. Naime, nakon angioplastike, PSM mogu biti otkriveni novi perfuzioni defekti koji nisu prethodno otkriveni, zato što ih je limitirala priroda primarne stenoze. Sticanjem veće radne norme nakon uspešne

**Tabela 1**  
**Značaj reverzibilnog skora u identifikaciji *culprit* lezije pomoću perkutane koronarne intervencije kod pojedinih koronarnih arterija**

Parametri	Desna arterija anonima	Arterija cirkumfleksa	Desna koronarna arterija
Osetljivost	95,2	82	89,2
Specifičnost	88,9	83,3	90
Tačnost	94,1	82,3	89,4
PPV	97,7	90	97
NPV	80	71,5	69,2

PPV – pozitivna prediktivna vrednost; NPV – negativna prediktivna vrednost

**Tabela 2**  
**Dijagnostički značaj indeksa reverzibilnog skora u identifikaciji *culprit* lezije kod pojedinih koronarnih arterija**

Parametri	Desna arterija anonima	Arterija cirkumfleksa	Desna koronarna arterija
Osetljivost	97,7	87	94,6
Specifičnost	100	90,1	91,6
Tačnost	98	88,3	93,6
PPV	100	95,2	97,2
NPV	90	77	81,8

PPV – pozitivna prediktivna vrednost; NPV – negativna prediktivna vrednost

## Diskusija

Stepen ishemije naden pomoću PSM, može značajno smanjiti troškove zdravstvenog osiguranja, zato što se invazivna dijagnostika može izbeći kod bolesnika sa niskim rizikom od koronarne bolesti, bez obzira na kliničke karakteristike, vrednosti *treadmill* testa opterećenja, pa čak i nalaz selektivne koronarografije. Vredne su pažnje objavljene studije sa izuzetno malo smrtnih slučajeva i/ili infarkta miokarda kod bolesnika sa normalnim nalazom PSM<sup>4, 10, 13</sup>. Suprotно tome, nađena *culprit* lezija, visoko rizičan sken i sledstveni visoki rizik za buduće neželjene događaje tipa infarkta miokarda i/ili srčane smrti, od velike je koristi za optimalni tretman bolesnika. Bolesnici i sa poznatom KAB, kod kojih se prezentuje pogoršanje, prvo se podvrgavaju stres testovima sa PSM u proceni rizika budućih događaja<sup>4, 7, 13</sup>.

Perfuziona scintigrafija miokarda daje tačan opis zone ishemije miokarda ispod stenoze, podatke o stepenu rizika, kao i indikacije za PKI. Lokalizacija stenoze može ukazati na stepen rizika. To proizlazi iz nalaza proširenosti i ozbiljnosti perfuzionog defekta<sup>8-10, 13</sup>. Tačna lokalizacija stenoze koronarne arterije utvrđene pomoću PSM od izuzetnog je značaja kada se razmatra PKI, zato što se mogu tačno identifikovati *culprit* lezije<sup>7, 9, 10, 14</sup>. Dakle, PKI može biti ciljna kod specifičnih lezija i u okolnostima koronarografski na-

PKI, nova područja ishemije postaju očigledna na ponovljenoj PSM<sup>9, 10-13, 15</sup>.

Danas se kao priprema za izvođenje PSM veoma često primenjuje test fizičkog opterećenja niskog intenziteta pridodata farmakološkom testu opterećenja. Mnogobrojne studije dokazale su korist i poboljšanje nalaza PSM kako u poboljšanju tolerancije izvođenja farmakoloških testova, redukovajući neželjenih efekata, tako i u poboljšanju kvaliteta dijagnostičke slike i osetljivosti nalaza<sup>16, 17</sup>.

Kliničari kardiologzi i internisti treba da upotrebljavaju najbolje performanse PSM za dobijanje odgovora na važna pitanja: 1. Šta konstituiše „definitivnu“ (određenu, nedvosmislenu) promenu koja je van limita i reproduktivnosti testa? 2. Šta predstavlja „klinički značaj“ poboljšanja i/ili pogoršanja? 3. Koji stepen poboljšanja treba očekivati nakon medicamente i/ili hirurške terapije? 4. Ako se stanje poboljšava na medikamentnu terapiju, da li to znači povoljnju prognozu<sup>4, 10, 11, 13</sup>.

## Zaključak

Perfuziona scintigrafija miokarda sa zadatim parametrima – reverzibilni skor i indeks reverzibilnog skora jasno determiniše *culprit* leziju ispod koronarografski nadene stene  $\geq 75\%$  i neophodna je u proceni indikacije za elektivnu perkutanu koronarnu intervenciju.

## LITERATURA

1. Obradović S. Markers of hemostasis, endothelial damages and inflammation in percutaneous coronary intervention [dissertation]. Belgrade: Military Medical Academy; 2003. (Serbian)
2. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(7): 1318–33.
3. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 105(4): 539–42.
4. Zaret BL, Beller GA. Nuclear cardiology; state of the art and future directions. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.
5. Heller GV, Hendel RC. Nuclear cardiology: practical applications. New York: McGraw-Hill; 2004.
6. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina) 2002. American College of Cardiology. Foundation and the American Heart Association. Available from: <http://www.americanheart.org>
7. Udelson JE, Besansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, et al. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(21): 2693–700.
8. Shaw LJ, Taylor A, Raggi P, Berman DS. Role of noninvasive imaging in asymptomatic high-risk patients. *J Nucl Cardiol* 2006; 13(2): 156–62.
9. Baškot B. Nuclear cardiology: SPECT of myocardial determination of culprit lesion. Belgrade: Zadužbina Andrejević; 2006. (Serbian)
10. Berman DS, Hachamovitch R, Germano G. Risk stratification and patient management Chapter 6. *Atlas of nuclear cardiology*. 2nd ed. Philadelphia Current Medicine LLC; 2006. p. 143–59.
11. Miyamoto MI, Vernotico SL, Majmundar H, Thomas GS. Pharmacologic stress myocardial perfusion imaging: a practical approach. *J Nucl Cardiol* 2007; 14(2): 250–5.
12. Šobić-Šaranović D, Stepanović J, Pavlović S, Lekić M, Kožarević N, Bošnjaković V, et al. Dipyridamole and stress 201 Tl test in the detection of coronary artery disease. *Periodicum Biologorum* 1991; 93: 455–6.
13. Milan E. Coronary artery disease. The other half of the heaven. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 49(1): 72–80.
14. Udelson JE. Diagnosis and risk stratification in acute coronary syndromes. Chapter 8. *Atlas of nuclear cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: Current medicine LLC. 2006. p. 173–90.
15. Clark AN, Beller GA. The present role of nuclear cardiology in clinical practice. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 49(1): 43–58.
16. Pavlović S, Bošnjaković V, Ostojić M. Pharmacologic stress myocardial perfusion and the left ventricle function imaging with radionuclide ventriculography. *Kardiologija* 1993; 1–2: 41–5.
17. Baškot B, Obradović S, Gligić B, Orožović V, Ristić-Angelkov A, Romanović R, et al. Adenosine stress protocols for myocardial perfusion imaging. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(1): 47–50. (Serbian)

Rad je primljen 25. X 2007.



## Desetogodišnje iskustvo u primeni direktnih i antirefluksnih tehnika anastomoziranja uretera i ortotopske crevne neobešike nakon radikalne cistektomije

On 10-year experience in the use of direct and antireflux techniques of anastomosis of ureter and orthotopic intestinal neobladder after radical cystectomy

Predrag Aleksić, Vladimir Bančević, Borislav Stijelja, Novak Milović,  
Perica Toševski, Zoran Čampara, Branko Košević, Dejan Mocović

Vojnomedicinska akademija, Klinika za urologiju, Beograd

### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Radikalna cistektomija danas je metoda izbora za lečenje mišićno invazivnog karcinoma mokraće bešike u stadijumu T2-T4a, No-Nx, Mo, a ortotopska derivacija je najkomforntija derivacija urina za bolesnika. Još od 1888. godine kada su Tizzoni i Foggi uradili prvu ortotopsku derivaciju urina kod životinja i 1913. godine kada je Lemoin objavio prvu ortotopsku derivaciju urina kod čoveka, prisutne su stalne modifikacije i usavršavanje hirurških tehniku pomoću kojih se postiže smanjenje broja i učestalosti postoperativnih komplikacija. Cilj rada bio je da se uporede komplikacije nastale nakon primene direktne i antirefluksne tehnike implantacije uretera u crevnu neobešiku. **Metode.** Ova retrospektivna studija obuhvatila je 79 selezioniranih bolesnika koji su bili operisani u poslednjih deset godina. Iz studije isključeni su bolesnici koji su preoperativno bili zračeni, imali sistemske ili metaboličke bolesti. Ortotopske derivacije urina po Hautmannu bile su primenjene kod oko 70% operisanih. Praćene su komplikacije nastale nakon primene direktnе i antirefluksne anastomoze uretera i crevne neobešike prosečno 4,72 godine. Praćene su pojava jednostrane ili obostrane hidronefrose, formiranje kamena u bubregu i pojava bubrežne insuficijencije usled stenoze na mestu anastomoze. U statističkoj obradi podataka korišćeni su Kolmogorov-Smirnov test, Mann-Whitney U test, Studentov t test i  $\chi^2$  test. **Rezultati.** Prosečna starost bolesnika bila je 68,2 godine. Od ukupnog broja operisanih 88,61% bilo je muškog pola, a 11,39% ženskog. Direktna anastomoza po Wallaceu primenjena je u 43,03%, a antirefluksna Le Duc tehniku kod 56,97% operisanih bolesnika. Oštećenje bubrega nastalo na terenu stenoze anastomoze uretera i neobešike se statistički češće javljalo kod antirefluksne tehnike ( $\chi^2 = 4,71; p = 0,0299$ ). Nijedan bolesnik kod koga je primenjena direktna anastomoza nije imao paučo-ureteralni reflux veći od trećeg stepena. **Zaključak.** Komplikacije zbog stenoze na mestu anastomoze uretera i neobešike su u našoj seriji bile češće u grupi sa antirefluksnom, nego u grupi sa direktnom anastomozom.

**Ključne reči:**  
cistektomija; metode; postoperativne komplikacije;  
lečenje, ishod.

### Abstract

**Background/Aim.** Today, radical cystectomy is the method of choice in treatment of muscle invasive bladder carcinoma in stage T2-T4a, No-Nx, Mo, and orthotopic derivation is for patients the most comfortable derivation of urine. From 1888 when Tizzoni and Foggi performed the first orthotopic derivation on animals, and 1913 when Lemoin declared the first orthotopic derivation in humans there has been a constant improvement and modification of orthotopic urinary diversion after radical cystectomy which significantly decrease the number and severity of postoperative complications. The aim of this study was to compare complications regarding the direct and antireflux ureter-neobladder anastomosis. **Methods.** This retrospective study included 79 selected patients operated over the last ten years having medical records available. Previously, we excluded the patients with prior radiation therapy, systemic illness, diabetes mellitus, previous history of calculosis and metabolic disorders etc. Hautmann orthotopic technique was used in almost 70% of the patients. We analyzed complications regarding direct and antireflux ureter-neobladder anastomosis with a median follow-up period of 4,72 years. We followed-up the appearance of unilateral and bilateral hydronephrosis, forming of renal stones in the patients without previous history of renal calculosis, and renal insufficiency caused by stenosis on the site of anastomosis. We used the Kolmogorov-Smirnov test, Mann-Whitney U test, Student's t test i  $\chi^2$  test for statistic analysis. **Results.** The median age of the patients was 68,2 years. Totally 88,61% of the patients were male and 11,39% were female. The direct anastomotic technique secundum Wallace was used in 43,03% of the operated patients and antireflux technique secundum Le Duc in 56,97%. Renal deterioration caused by stenosis on the site of the ureter-neobladder anastomosis was statistically significantly higher in the antireflux anastomosis compared to direct anastomosis ( $\chi^2 = 4,71, p = 0,0299$ ). No one of the patients with direct anastomosis had poucho-ureteral reflux higher grade than gr III. **Conclusion.** In our study, complication as renal deterioration as a result of stenosis on the site of the ureter anastomosis was significantly more common in the group of patients exposed to antireflux technique.

**Key words:**  
cystectomy; methods; postoperative complications;  
treatment outcome.

## Uvod

Još od 1888. godine, kada su Tizzoni i Foggi uradili prvu ortotopsku derivaciju urina kod životinja i 1913. godine, kada je Lemoin objavio prvu ortotopsku derivaciju urina kod čoveka, hirurške tehnike pomoću kojih se postiže smanjenje broja i učestalosti postoperativnih komplikacija neprestano se modifikuju i usavršavaju.

Radikalna cistektomija danas predstavlja zlatni standard za lečenje mišićno invazivnog organ-ograničenog karcinoma mokraćne bešike (T2-T4a, No-Nx, Mo), a indikovana je i kod nekih vrsta recidivirajućih površnih tumora mokraćne bešike, površnih tumora visokog rizika (T1, G3), kao i kod BCG rezistentnog tumora *in situ* (Tis)<sup>1</sup>. Kandidati za radikalnu hiruršku intervenciju su i bolesnici kod kojih je došlo do ponovnog razvoja tumora nakon parcijalne cistektomije, kao i bolesnici sa tzv. *non-transitional cell* karcinomima (non-TCC), s obzirom da oni slabo reaguju na ostale vidove terapije<sup>2</sup>. Nakon cistektomije, derivaciju urina moguće je obezbediti nekom od kontinentnih ili inkontinentnih tehnika.

Princip kontinentnih derivacija urina zasniva se na formiranju rezervoara za urin koji će što vernije imitirati i zamenu mokraćnu bešiku. Ovakav rezervoar mora biti zadovoljavajućeg kapaciteta, niskog pritiska sa što je manje moguće apsorptivnom površinom, kako bi se smanjio rizik metaboličkog disbalansa<sup>3</sup>. Danas, u hirurškoj praksi najpopулarniji metod za rešavanje problema odvođenja urina nakon cistektomije je formiranje ortotopske neobešike od dela ileuma, koja bolesnicima omogućava kontinentnost i dobar kvalitet života<sup>4</sup>.

Nakon kreiranja ortotopske neobešike, uretere je moguće implantirati u bešiku antirefluksnim ili refluksivnim (direktnim) tehnikama. Wallaceova tehnika spada u grupu refluksivnih, direktnih tehnika, a sam autor opisao je tri podtehnike anastomoziranja. Le Ducova tehnika opisuje kreiranje nerefleksivne anastomoze uz korišćenje submukoznog tunela crevnog segmenta. I danas postoje studije koje navode prednosti i mane jednog ili drugog tipa kreiranja ureteroenterične anastomoze.

Cilj rada bio je da se uporede komplikacije nastale nakon primene direktne i antirefluksne tehnike implantacije uretera u crevnu neobešiku.

## Metode

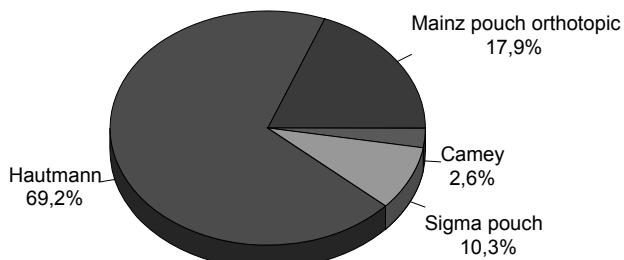
U retrospektivnu studiju bilo je uključeno 39 bolesnika kojima je učinjena antirefluksna i 30 bolesnika kojima je kreirana direktna anastomoza uretera i neobešike u periodu od 1994. do 2005. godine. Iz studije su isključeni bolesnici sa prethodnom zračnom terapijom, šećernom bolešću, sistemskim i metaboličkim oboljenjima, ranije učinjenom nefroureterektomijom i sl. Obeležje posmatranja bilo je anastomoza jednog uretera i pauča. Kao pokazatelji komplikacija nakon anastomoze pauča i uretera, praćene su pojava i razvoj bubrežne insuficijencije koja se nije razvila na terenu metaboličkog disbalansa i koja je veri-

fikovana tek nakon operacije, obostrana i jednostrana uretero-hidronefroza i razvoj kalkuloze u bubregu. Ove tri komplikacije posmatrane su pojedinačno, da bi se utvrdila njihova učestalost, i zajedno – kao manifestacije oštećenja i propadanja funkcije bubrega uzrokovane stenozom u predelu anastomoze uretera i pauča ili refluksa mokraće iz neobešike u uretere. Izvor podataka o praćenju bolesnika bili su redovni tromesečni i šestomesečni izveštaji lekara koji prati bolesnika i nalazi sa urološko-onkološkog konzilijuma. Za statističku obradu korišćeni su Kolmogorov-Smirov test, Mann-Whitney U test, Studentov t test i  $\chi^2$  test.

## Rezultati

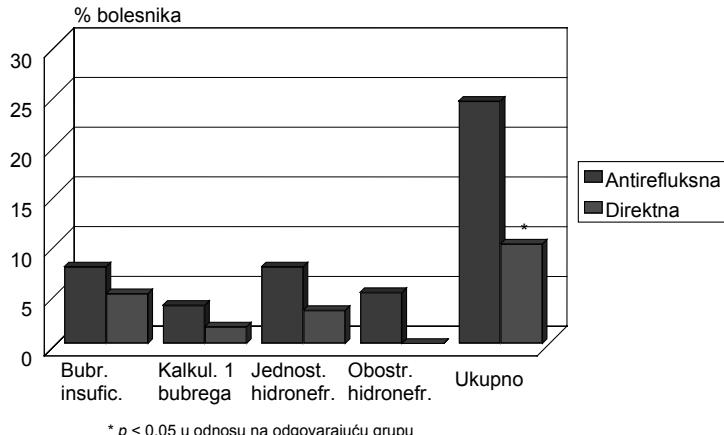
Praćeno je 78 jedinica posmatranja (anastomoza uretera i pauča) kod kojih je primenjena antirefluksna metoda po Le Ducu i 60 jedinica posmatranja kod kojih je bila primenjena direktna implantacija uretera u pauč po Wallaceu. Prosečna starost bolesnika bila je 68,2 godine. Od ukupnog broja praćenih bolesnika 88,41% bolesnika bilo je muškog pola, a 11,59% ženskog. Prosečna dužina praćenja bila je 4,72 godina.

U našoj seriji najčešće je primenjivana Hautmannova tehnika za kreiranje ortotopske neobešike niskog pritiska (slika 1).



Sl. 1 – Procenatna zastupljenost tipova urinarnih derivacija primenjenih u našoj seriji

U grupi bolesnika kod kojih je bila formirana antirefluksna anastomoza, došlo je do razvoja bubrežne insuficijencije kod 7,69% operisanih ovom tehnikom, dok je taj broj u grupi sa direktnom anastomozom bio 5,00% (slika 2). Upo-



Sl. 2 – Komplikacije koje su praćene kao pokazatelji oštećenja bubrega nastale nakon primene direktne ili antirefluksne tehnike implantacije uretera u neobešiku

ređujući izolovano ovu komplikaciju u dve grupe operisanih, nije nađena statistički značajna razlika po pitanju broja postoperativno novonastalih bubrežnih insuficijencija ( $d = 0,005$ ;  $p = 0,9982$ ). Svi praćeni bolesnici koji su postoperativno razvili bubrežnu insuficijenciju ovu vrstu komplikacije zadobili su u toku prve godine praćenja nakon operacije. Nakon tog vremena nisu uočene novonastale bubrežne insuficijencije. Najviša zabeležena vrednost serumskog kreatinina u obe grupe operisanih bila je  $409 \mu\text{mol/l}$ . Nijedan bolesnik nakon operacije nije bio podvrнут dijalizi zbog visokih vrednosti uree i kreatinina u serumu, već su povisene vrednosti azotnih materija u serumu rešavane konzervativnim metodama, ili su normalizovane nakon rešavanja stenoze. Nijedan bolesnik kome je kreirana direktna anastomoza nije imao paučo-ureteralni refluks viši od trećeg stepena.

Kod 12,82% jedinica posmatranja, u grupi u kojoj je učinjena antirefluksna anastomoza, došlo je do razvoja hidronefroze, dok je taj procenat u grupi u kojoj je bila izvedena direktna anastomoza bio 3,33%. Uprkos razlici od 9,49% među ovim grupama nije dokazana statistički značajna razlika ( $d = 0,09$ ;  $p = 0,5431$ ). Postoperativna pojava ove vrste hidronefroze direktno je vezana za nastanak stenoze na mestu anastomoze. Od pomenutog procenta u grupi sa antirefluksno implantiranim ureterima kod dva bolesnika (5,12% operisanih) razvila se obostrana hidronefroza, dok u grupi sa direktnom anastomozom nije verifikovana nijedna obostrana hidronefroza. Sve dijagnostikovane hidronefroze nastale su u prvih šest meseci nakon operacije.

Zbirno gledano, ove tri komplikacije (bubrežna insuficijencija, hidronefroza i kalkuloza bubrega) statistički značajno češće javljale su se ( $\chi^2 = 4,71$ ;  $p = 0,0299$ ) u grupi u kojoj je bila primenjena antirefluksna anastomoza i to kod 24,36% operisanih ovom tehnikom. U grupi bolesnika kod kojih je primenjena direktna anastomoza kod 10,00% operisanih došlo je u do razvoja neke od opisane tri vrste komplikacija koje ukazuju na oštećenje bubrega (slika 2).

Dehiscencija anastomoze uretera i neobešike u neposrednom postoperativnom toku javila se kod 5,13% operisanih (2 bolesnika) kod kojih je primenjena antirefluksna tehnik. Jedan od ova dva bolesnika 2,5 meseca nakon operacije i reimplantacije uretera razvio je obostranu hidronefroz. U grupi u kojoj je primenjena direktna anastomoza nije došlo do dehiscencije u neposrednom postoperativnom periodu u ovoj seriji ( $d = 0,02$ ;  $p = 0,9564$ ).

U grupi u kojoj je učinjena direktna anastomoza, u većem procentu je zabeležena visoka febrilnost ( $> 38,0^\circ\text{C}$ ) nakon operacije (26,66%), u odnosu na drugu metodu implantacije uretera (23,68%), mada među ove dve grupe nema statistički značajne razlike ( $d = 0,01$ ;  $p = 0,9784$ ).

## Diskusija

U našoj seriji najčešće je bila primenjivana Hautmannova tehniku kojom se formira neobešika od dela terminalnog ileuma. U prvim godinama ove studije je najčešće bila primenjivana ortotopna Mainz-pouch tehniku, dok su tokom poslednjih godina tehniku kao što su Hautmann, Sigma-pouch i Camey II preuzele primat. Zajedničko za sve ove te-

hniku je da se njima kreira pauč niskog pritiska koji sam po sebi ne može biti uzrok eventualnog paučo-ureteralnog refluksa.

Princip različitih vrsta antirefluksnih tehniku je imitiranje prirodnog antirefluksnog mehanizma koji ne dozvoljava refluks mokraće u gornje partie urinarnog trakta pri punoj neobešici. Sa druge strane, izvođenje direktne anastomoze uretera i pauča je jednostavnija i brža hirurška metoda, koja skraćuje vreme trajanja operacije, ima manji broj stenoza na mestu anastomoze, a po nekim autorima nema značajno veću incidenciju infekcija gornjih urinarnih puteva, nastalih na terenu refluksa<sup>5,6</sup>.

Najčešći uzroci nastanka strikture anastomoze su: ishemija, isticanje urina na mestu anastomoze, infekcija i zračenje<sup>6</sup>. U našoj seriji poštovani su principi maksimalnog očuvanja vaskularizacije uretera. Isticanje urina na mestu anastomoze preventirano je intraoperativnim plasiranjem sili-konskih stentova. Borba protiv infekcije započinjala je preoperativnom pripremom intestinalnog trakta, profilaktičkim davanjem cefalosporina druge generacije i lekova koji deluju na crevne bakterije i nastavljanjem antibiotske terapije po potrebi.

Stein je objavio seriju u kojoj je prijavio 8% stenoza ureterointestinalnih anastomoza kod primene nerefluksivnih tehniku implantacije, dok je u drugim studijama taj procenat od 5,7–12,5%<sup>5,6</sup>. Antirefluksne tehniku po nekim autorima imaju veću incidenciju pojave striktura na mestu anastomoze uretera i creva od direktnih metoda implantacije<sup>6</sup>. U referentnim studijama se navodi da se Le Ducovom tehnikom postiže antirefluksno dejstvo kod preko 80% bolesnika, kod 5% operisanih dolazi do stenoze ureterocrevne anastomoze, a postoperativno kod 2% operisanih razvija se urinarna fistula<sup>7</sup>. Postoje studije koje pokazuju da Wallaceove tehniku do sada imaju najmanji procenat stenoza na mestu anastomoze – do 3% operisanih, „oštećenje“ gornjih urinarnih puteva javlja se kod 4%, a isticanje urina na mestu anastomoze kod 2% operisanih<sup>6</sup>. U našoj seriji antirefluksnih anastomoza, hidronefroza, kao direktni pokazatelj stenoze na mestu anastomoziranja, javila se kod 12,82% jedinica posmatranja, dok je taj procenat u grupi kojoj je bila izvedena direktna anastomoza bio 3,33%. Ovi rezultati su u saglasnosti sa referentnim studijama.

Iako u neposrednom postoperativnom periodu postoji povećan rizik za pojavu strikture anastomoze, ovaj rizik ostaje prisutan tokom života nakon operacije. Shapiro je 1975. godine prikazao bolesnika kod koga je striktura anastomoze nastala posle 13 godina nakon operacije<sup>8</sup>. U našoj seriji sve stenoze anastomoza u obe grupe ispitanika javile su se u prvih šest meseci praćenja nakon operacije.

Termin „oštećenje bubrega“ (*renal deterioration*) koristi se za grupu morfoloških i funkcionalnih promena na bubregu. U ovoj studiji, pojam „oštećenje bubrega“ korišćen je kao pokazatelj zbirnih, kumulativnih, negativnih uticaja na funkciju i morfologiju bubrega nastalih zbog stenoze na mestu anastomoze uretera i pauča, ali i refluksa urina iz pauča u gornje urinarne puteve. Morfološki parametri ovog pogoršanja su hidronefroza i kalkuloza bubrega, a funkcionalni bubrežna insuficijencija. Sva tri parametra uzeta su kao pokaza-

telji propadanja bubrega samo u slučajevima kod kojih su isključeni drugi pre- i postoperativni uzroci za njihov nastanak. Iako je svaka komplikacija nakon primene odgovarajuće tehnike anastomoziranja posmatrana pojedinačno (hidronefroza, kalkuloza, bubrežna insuficijencija), smatrali smo da je potrebno sagledati i zbirni efekat navedenih komplikacija na bubrege, jer je po nama taj kumulativni efekat (za koji smo koristili termin „oštećenje bubrega“) u ovoj retrospektivnoj studiji bio bolji i objektivniji pokazatelj od prikaza navedenih pojedinačnih komplikacija.

Promene na gornjem urinarnom traktu, praćene oštećenjem funkcije bubrega, nakon kreiranja ureterointestinalnih anastomoza po nekim autorima kreću se i 15–18%<sup>9</sup>. U našoj seriji ove komplikacije su se javile zbirno posmatrano u grupi s antirefluksnim anastomozama kod 24,36%, a u grupi sa direktnim anastomozama kod 10,00% jedinica posmatranja, što odgovara rezultatima u referentnim studijama. Popuštanje bubrežne funkcije može nastati ne samo kao posledica stenoze ureterointestinalne anastomoze, već i kao posledica infekcije ili razvoja kalkuloze. Pošto se bakteriurija javlja skoro kod svih bolesnika koji imaju neki vid crevne derivacije uri-

na, neki autori smatraju da nerefluksivne tehnike imaju ulogu u smanjenju širenja infekcije na gornje urinarne puteve<sup>6,10</sup>. Više studija pokazalo je da uspešno izvedene antirefluksne tehnike ne mogu da preveniraju bakterijsku kolonizaciju u nivou pijelona<sup>11</sup>.

### Zaključak

Analizom desetogodišnjeg iskustva stečenog primenom direktnе i antirefluksne tehnike implantacije uretera u neobesiku došli smo do zaključka da je direktna implantacija jednostavnija i vremenski kraća hirurška metoda koja ima statistički značajno manji procenat komplikacija u vidu oštećenja bubrega u odnosu na antirefluksne tehnike. Ona daje dobre rezultate u smislu preveniranja nastanka ascendentnih infekcija gornjih partija urinarnog trakta. Uprkos pokušaju imitiranja prirodnog antirefluksnog mehanizma kod Le Duc tehnike dolazilo je do većeg procenta stenoziranja na mestu anastomoze uretera i crevne bešike, zbog čega su češće nastajale komplikacije koje su dovodile do funkcijskih ili anatomskeznakova oštećenja bubrega.

### LITERATURA

1. European Association of Urology. Cnidelines on bladder cancer, muscle invasive and metastatic. Arnhem: EAU; 2007.
2. Vuksanović A. Infiltrative tumor of the urinary bladder. In: Nikolić J, Mišić S. Tumors of the urogenital organs. Belgrade: Radunjić DOD; 2005. p. 237–48. (Serbian)
3. Nagele U, Sievert K, Merseburger A, Anastasiadis A, Stenzl A. Urinary diversion following cystectomy. EAU Update series 2005; 3(3): 129–37.
4. Hautmann RE. Urinary diversion: ileal conduit to neobladder. J Urol 2003; 169(3): 834–42.
5. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Grossen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol 2001; 19(3): 666–75.
6. McDougal WS. Use of intestinal segments and urinary diversion. In: Walsh PC, Retik AB, Darracott Vaughan DE, editors. Campbell's urology. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 3745–88.
7. Schwaibold H, Friedrich MG, Fernandez S, Conrad S, Huland H. Improvement of ureteroileal anastomosis in continent urinary diversion with modified Le Duc procedure. J Urol 1998; 160(3 Pt 1): 718–20.
8. Shapiro SR, Lebowitz R, Colodny AH. Fate of 90 children with ileal conduit urinary diversion a decade later: analysis of complications, pyelography, renal function and bacteriology. J Urol 1975; 114(2): 289–95.
9. Schwarzbach GR, Jeffs RD. Ileal conduit urinary diversion in children: computer analysis of followup from 2 to 16 years. J Urol 1975; 114(2): 285–8.
10. De Carli P, Micali S, O'Sullivan D, Mainiero G, Cusumano G, Fatatabi H, et al. Ureteral anastomosis in the orthotopic ileal neobladder: comparison of 2 techniques. J Urol 1997; 157(2): 469–71.
11. González R, Reinberg Y. Localization of bacteriuria in patients with enterocystoplasty and nonrefluxing conduits. J Urol 1987; 138(4 Pt 2): 1104–5.

Rad je primljen 26. XI 2007.



## Mediastinal lymphomas – differential diagnosis

### Limfomi medijastinuma – diferencijalna dijagnoza

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

Clinical Center of Serbia, Institute of Hematology, Belgrade

#### Key words:

lymphoma; mediastinum; diagnosis; diagnosis, differential; hodgkin disease; lymphoma, non-hodgkin; immunohistochemistry.

#### Ključne reči:

limfomi; medijastinum; dijagnoza; dijagnoza, diferencijalna; hodžkinova bolest; limfom, nehodžkinov; imunohistohemija.

#### Introduction

The mediastinum is an extrapleural space between the two pleural cavities. Anatomically the mediastinum is divided into the anterior – prevascular, middle – vascular and posterior – paravertebral sulcus – costovertebral space<sup>1</sup>. The mediastinal space is divided into the four parts, according to clinical-radiological aspect of localization of the pathological lesions with respect to diagnostic and therapeutical approach<sup>2</sup> (Figure 1): 1) Superior mediastinum – retrosternal

granulomatous diseases (tuberculosis, sarcoidosis), metastatic carcinoma, pleuropericardial cysts, tumors of the heart, lymphangiomas, neuroenteric cysts and gastroenteric cysts, cysts of ductus thoracicus and other rare cysts; 4) Posterior mediastinum – neurogenic tumors, aortic aneurysms, bronchogenic and enterogenic cysts, lymphatic lesions, fibromas, lipomas and liposarcomas.

Mediastinal lesions are rare and account for 1% of all tumors. They appear in all age groups, having the highest incidence in the third and fourth decade of life, and they have even sex distribution. Approximately 60% of lesions are benign, while approximately 40% are malignant in their nature.

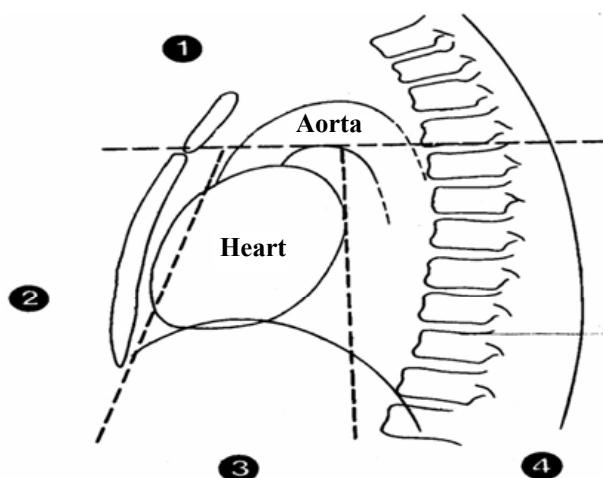


Fig. 1 – Clinical – radiological division of the mediastinum

- 1 – Superior mediastinum;
- 2 – Anterior mediastinum;
- 3 – Middle mediastinum;
- 4 – Posterior mediastinum

thyroid, aortic aneurysm, thymic tumor; 2) Anterior mediastinum – thymic tumors, lymphomas, teratomas, pleuropericardial cysts, dermoid cysts, thymic cysts; 3) Middle mediastinum – lymphonodular masses, bronchogenic cysts,

#### Diagnostic methods in mediastinal tumors

When a tumor mass is evident in the mediastinum, there are a number of both noninvasive and invasive methods for establishing adequate diagnosis<sup>3-5</sup>.

Noninvasive diagnostic methods in mediastinal tumors: radiological – standard and profile radiography and tomography; esophagography, radioisotope imaging, angiographical methods, computerized tomography (CT) of the thorax, magnetic resonance (MR) and positron emission tomography (PET); ultrasonography (ECHO) – transesophageal ECHO cardiography, ECHO of the heart and large blood vessels, ECHO of the neck (cervical blood vessels, thyroid gland), abdominal ECHO; mediastinal tumor markers; cytological and bacteriological sputum analyses; standard laboratory tests.

Invasive diagnostic methods in mediastinal tumors: endoscopic – bronchoscopy, esophagoscopy, surgical endoscopic methods with biopsy – anterior and parasternal mediastinoscopy, video-assisted thoracoscopic surgery, VATS anterior video-mediastinoscopy, puncture needle biopsies –

transthoracic, transbronchial, surgical biopsies – parasternal mediastinotomy and cervical lymph node biopsy, exploratory thoracotomy and sternotomy – posterolateral or medial sternotomy

Careful clinical examination and recognition of signs and symptoms that may be a part of clinical manifestations of the mediastinal process (syndrome of compression of the superior *vena cava*, cervical adenopathy, neurological events, atrophy of the arm muscles, eyelid ptosis, anisocoria, dysphagia, dyspnea, stridor, etc.) is important for planning of a diagnostic procedure. A large proportion of mediastinal tumors and masses – 40% produce no symptoms and are found incidentally during chest radiograph or imaging studies of the thorax performed for other reasons, while 97% can be detected on postero-anterior (PA) and lateral chest radiographs<sup>1,6</sup>. The most common symptoms appearing in approximately one half of all patients are caused by compression of the surrounding structures by the tumors, dislocation, occlusion and fixation of the vital structures. Thoracic pain is a frequent symptom, while the majority of the patients complain of the respiratory disorders (cough and dyspnea) caused by extramural compression or invasion of the airway walls. Other frequent symptoms include dysphagia (due to esophageal dislocation), syndrome of the superior *vena cava* obstruction, pleural pain and pain in the shoulder, paralysis of the recurrent laryngeal nerve and Horner syndrome, phrenic nerve paralysis, onset of pleural effusion, back pain, paraplegia, etc.<sup>7,8</sup>.

#### Clinical characteristics of mediastinal tumors

Mediastinal lymphomas develop as primary neoplasms of the mediastinal and thymic lymph nodes or they affect these organs in the course of systemic dissemination of the lymphoma originating from other sites in the organism<sup>1</sup>. These are most frequently primary mediastinal tumors, most of them being localized in the anterior mediastinum, although they may also appear as a mass in the middle mediastinum. Mediastinal lymphomas may develop in all age groups; however they are most common in the third and fourth decades of life. According to the World Health Organization (WHO) classification, all lymphoma subtypes may develop in the mediastinum. The most common is classical Hodgkin's lymphoma (cHL) of the nodular sclerosis type<sup>9</sup>. Non-Hodgkin's lymphomas (NHL) are less frequent, with diffuse large B-cell lymphoma (DBCL), primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis (PMBL) and T-cell lymphoblast lymphoma being the most common. Symptoms of the mediastinal lymphoma are similar to those evidenced in other mediastinal tumors but, as opposed to other tumors, lymphomas are accompanied by numerous systemic complaints such as weakness, malaise, fever, elevated body temperature, loss of weight and enhanced overnight sweating. The above-described diagnostic methods are applied in diagnosis of the mediastinal lymphoma. Determination of tumor mass size, i.e. its bulkiness, expressed as thoracomedastinal index (TM) is of particular importance for staging of the disease in these patients<sup>10</sup>. The presence of the mediastinal

adenopathy greater than 1/3 of the horizontal TM (33% of the thoracic aperture) and/or presence of the nodal mass of maximal dimension greater than 7 cm indicate a bulky tumor mass. Rather large bulky tumor mass occupies more than 45% of the thoracic aperture<sup>11</sup> (Figure 2).



**Fig. 2 – Radiographic verification of bulky mediastinal lymphoma**

As for pulmonary parenchyma infiltration in *de novo* Hodgkin's lymphoma (HL), the pulmonary parenchyma is almost never affected without affection of the mediastinal lymph nodes and, almost always, the ipsilateral hilar lymph nodes<sup>6,12</sup>. The situation is different in NHL, where pulmonary lesions may also be the only manifestation of intrathoracic disease in the absence of lymphadenopathy of the upper mediastinum or hilar lymphadenopathy<sup>12</sup>.

Computerized tomography does not distinguish benign from the malignant lesions. However, application of intravenous contrast enables differentiation between vascular and other pathological changes and determination of the relation of a lesion to the surrounding blood vessels. Computerized tomography visualizes infiltration of the subpectoral region and axillae, which do not necessarily need to be palpable (which is important for planning of the therapy)<sup>3</sup>.

#### The differential diagnosis of mediastinal tumors

##### *Hodgkin lymphoma, nodular sclerosis subtype*

Hodgkin lymphoma, nodular sclerosis is the most common primary malignant mediastinal neoplasm. As is the case with PMBL, it is most commonly diagnosed in young women in the third and fourth decades of life<sup>13</sup>. It is localized in the superior mediastinum spreading to the cervical lymph nodes, or it may ingrow into the surrounding intrathoracic organs. More than 90% of mediastinal HL belong to the nodular sclerosis subtype. Histologically, there is a characteristic nodular growth pattern with wide bands of the hyalinized, hypocellular connective tissue which surrounds tumor nodules. The tumor tissue is made of a variable number (usually < 5% tumor mass) of neoplastic, mononuclear Hodgkin cells, polynuclear Reed-Sternberg (RS) cells and characteristic lacunar cells. The classical immunophenotype is CD45-, CD20-, EMA-, CD30+, CD15+, LMP+<sup>14,15</sup>. At

presentation, the bulky form of the disease is found in 40% of all patients and the disease is manifested by numerous systemic complaints. Planning of suitable therapy is based on the international prognostic score (IPS), which considers the following prognostic parameters as unfavorable: male sex, age above 45, hypoalbuminemia (less than 4 g/dL), anemia (Hb below 10.5 g/dL), leukocytosis above 16 000, lymphocytopenia (600/mm<sup>3</sup> or 8%) and clinical stage IV<sup>16,17</sup>.

#### *Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis*

Primary mediastinal B lymphoma with sclerosis (PMBL) is a subtype of the DBCL, which is, based on its frequency, the second most frequent mediastinal neoplasm<sup>18,19</sup>. The tumor is frequent in women in the third and fourth decades of their life, while it is rare in men in the fifth decade<sup>20,21</sup>. It is a special type of the diffuse large cell NHL originating from the thymic B-lymphocytes and it is characterized by particular clinical, immunophenotypic and genetic properties<sup>22,23</sup>. From both histological and prognostic points of view, 3 subgroups of DBCL may be distinguished (originating from the germinal center, activated B-cells and PMBL)<sup>13</sup>. Histologically, PMBL is characterized by diffuse proliferation of the large lymphoid cells accompanied by prominent sclerosis; tumor cells are large with prominently pale cytoplasm with multinuclear cells being also occasionally present which makes the differential diagnosis between HL impossible in the absence of detailed immunohistochemical tests<sup>24</sup>. Immunophenotypically, they are characterized by positivity for CD45, CD20, CD79α however also by negativity for CD3, CD5, CD10, CD21 and HLA DR I/II<sup>25</sup>. The tumor cells express B-cell antigens; however, as opposed to other large cell lymphomas originating from B-lymphocytes, they do not express HLA antigens and immunoglobulins<sup>26</sup>. In the majority of patients, the tumor is manifested as a large intrathoracic mass located in the anterior mediastinum. Symptoms include dyspnea, cough, *superior vena cava* syndrome, pleural and/or pericardial effusion<sup>20,21</sup>. In most patients evidence of the disease is limited to the chest. However, in 25% of patients dissemination occurs in the course of diseases progress, usually to the extranodal locations, such as kidneys, adrenal glands, liver, skin, brain and digestive tract. Prognosis is less favorable in patients

with the affected intrathoracic organs in comparison with those in whom the disease is localized only within the mediastinum. Where there is involvement of the extrathoracic organs, particularly sub diaphragmatic ones, prognosis is particularly poor<sup>18,20</sup>.

#### *Precursor T-cell lymphoblast lymphoma/leukemia*

Precursor T-cell lymphoblast lymphoma/leukemia is a neoplasm originating from the lymphoblasts determined for T-cell differentiation and it involves bone marrow, blood and it is occasionally primarily manifested as lymph node tumor or it may be located extranodally. As opposed to acute lymphoblast leukemia, since they biologically represent the same entity, diagnosis of precursor T-lymphoblast lymphoma is usually made in patients having large nodal/extranodal tumor mass and less than 25% of the lymphoblasts in the bone marrow. Precursor T-cell lymphoblast lymphoma accounts for approximately 85–90% of all lymphoblast lymphomas<sup>14,15</sup>. The disease is most frequently evidenced in men in the second and third decades of their life<sup>27</sup>. The tumor is manifested in 50% of the patients as a fast-growing, large mediastinal mass which is frequently accompanied by the development of pleural and/or pericardial effusions. High leukocytosis with true picture of leukemia is present in individual cases. In addition to the mediastinal and bone marrow changes, peripheral lymphadenopathy or skin, liver, spleen Waldeyer ring, central nervous system and gonadal involvement may be present as well. Microscopically, the tumor is composed of moderately-sized cells with sparse cytoplasm, round or notched nuclei and indistinct nucleolus. The mitotic index is high with frequent “starry sky” effect. Differentiation from other mediastinal lymphomas is based on immunohistochemical analyses. All cases are TdT and CD3. Most cases also express CD1a, CD2, CD7 and CD43, while staining for CD4 and CD8 is variable<sup>14,15</sup>.

#### **Conclusion**

It is important to emphasize the accurate diagnosis of mediastinal lymphomas, by adequate pathohistological and immunohistochemical analysis which can provide appropriate therapy.

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

1. Bartlett NL, Wagner ND. Lymphoma of the mediastinum. In: Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, Ginsberg RJ, Hiebert CA, Patterson G, et al, editors. Thoracic surgery. Section VII. Mediastinum. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 2002. p. 1724–31.
2. Skarin AT. Atlas of Diagnostic Oncology. 2nd ed. London: Mosby-Year Book Europe; 1996.
3. Castellino RA, Hilton S, O'Brien JP, Portlock CS. Non-Hodgkin lymphoma: contribution of chest CT in the initial staging evaluation. Radiology 1996; 199(1): 129–32.
4. Carlsen SE, Bergin CJ, Hoppe RT. MR imaging to detect chest wall and pleural involvement in patients with lymphoma: effect on radiation therapy planning. AJR Am J Roentgenol 1993; 160(6): 1191–5.
5. Tesoro-Tess JD, Balzarini L, Ceglia E, Petrillo R, Santoro A, Musumeci R. Magnetic resonance imaging in the initial staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin lymphoma. Eur J Radiol 1991; 12(2): 81–90.
6. Yoneda KY, Morrissey BM, Shelton DK. Mediastinal tumors – a diagnostic approach business briefing: US Respiratory Care. Available from: <http://www.touchrespiratorydisease.com/mediastinal-tumors-diagnostic-approach-a766-1.html>
7. Mihaljević B, Sretenović M, Jancić-Nedeljkov R, Petrović M. Acute megakaryoblastic leukaemia with mediastinal tumor. Haematologia (Budap) 1996; 27(3): 155–8.
8. Mihaljević B, Nedeljkov-Jancić R, Čemerikić-Martinović V, Babić D, Colović M. Ki-67 proliferative marker in lymph node aspirates

- of patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol* 2006; 23(1): 83–89.
9. Jaffe ES, Muller-Hermelink K. *Hodgkin's Disease*. In: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Hoppe RT, Weiss LM, editors. *Hodgkin's disease*. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkens; 1999. p. 181.
  10. Bartlett NL, Rosenberg SA, Hoppe RT, Hancock SL, Horning SJ. Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease: a preliminary report. *J Clin Oncol* 1995; 13(5): 1080–8.
  11. Glimelius I, Molin D, Amini RM, Gustavsson A, Glimelius B, Enblad G. Bulky disease is the most important prognostic factor in Hodgkin lymphoma stage IIIB. *Eur J Haematol* 2003; 71(5): 327–33.
  12. Mentzer SJ, Reilly JJ, Skarin AT, Sugarbaker DJ. Patterns of lung involvement by malignant lymphoma. *Surgery* 1993; 113(5): 507–14.
  13. Staudt LM, Dave S. The biology of human lymphoid malignancies revealed by gene expression profiling. *Adv Immunol* 2005; 87: 163–208.
  14. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology and genetics. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press; 2001.
  15. Gatter K, Delsol G. Hodgkin's Lymphoma. In: Gatter K, Delsol G, editors. *Atlas: the diagnosis of lymphoproliferative diseases*. Oxford: Oxford University Press Inc; 2002. p. 59–63.
  16. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998; 339(21): 1506–14.
  17. Jaković LR, Mihaljević BS, Jovanović MD, Bogdanović AD, Martonović VM, Kravić TK, et al. The expression of Ki-67 and Bcl-2 in Hodgkin's lymphoma: correlation with the International Prognostic Score and bulky disease: a study by the Serbian Lymphoma Study Group (SLG). *Med Oncol* 2007; 24(1): 45–53.
  18. Menestrina F, Chilosi M, Bonetti F, Lestani M, Scarpa A, Novelli P, et al. Mediastinal large-cell lymphoma of B-type, with sclerosis: histopathological and immunohistochemical study of eight cases. *Histopathology* 1986; 10(6): 589–600.
  19. Lichtenstein AK, Levine A, Taylor CR, Boswell W, Rossman S, Feinstein DI, et al. Primary mediastinal lymphoma in adults. *Am J Med* 1980; 68(4): 509–14.
  20. Kirn D, Mauch P, Shaffer K, Pinkus G, Shipp MA, Kaplan WD, et al. Large-cell and immunoblastic lymphoma of the mediastinum: prognostic features and treatment outcome in 57 patients. *J Clin Oncol* 1993; 11(7): 1336–43.
  21. Lazarino M, Orlandi E, Panelli M, Sträter J, Klerys C, Gianelli U, et al. Treatment outcome and prognostic factors for primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma: a multicenter study of 106 patients. *J Clin Oncol* 1997; 15(4): 1646–53.
  22. Addis BJ, Isaacson PG. Large cell lymphoma of the mediastinum: a B-cell tumour of probable thymic origin. *Histopathology* 1986; 10(4): 379–90.
  23. Isaacson PG, Norton AJ, Addis BJ. The human thymus contains a novel population of B lymphocytes. *Lancet* 1987; 2(8574): 1488–91.
  24. van Besien K, Kelta M, Babaguna P. Primary mediastinal B-cell lymphoma: a review of pathology and management. *J Clin Oncol* 2001; 19(6): 1855–64.
  25. Tsang P, Ceserman E, Chadburn A, Liu YF, Knowles DM. Molecular characterization of primary mediastinal B cell lymphoma. *Am J Pathol* 1996; 148(6): 2017–25.
  26. Pileri SA, Gaidano G, Zinzani PL, Falini B, Gaulard P, Zucca E, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma: high frequency of BCL-6 mutations and consistent expression of the transcription factors OCT-2, BOB.1, and PU.1 in the absence of immunoglobulins. *Am J Pathol* 2003; 162(1): 243–53.
  27. Warnke RA, Weiss LM, Chan JKC, Cleary ML, Dorfman RF. *Tumors of the lymph nodes and spleen*. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1994.

The paper was received on August 1, 2007.



## Ethical legal aspects in assisted reproductive technologies

### Etičko-pravni aspekti asistiranih reproduktivnih tehnologija

Svetlana Dragojević\*, Branka Nikolić\*, Snežana Rakić\*, Vladimir Pažin\*,  
Srđan Dikić†, Barbara Damnjanović\*

\*Gynecology and Obstetrics Clinic "Narodni Front", Belgrade; †University Clinical  
Center "Bežanijska kosa", Belgrade

#### Key words:

reproductive techniques, assisted; ethics;  
jurisprudence; infertility; spermatozoa; embryo;  
cryopreservation; cloning, organism.

#### Ključne reči:

reprodukacija, asistirana, tehnike; etika; pravna nauka;  
neplodnost; spermatozoidi; embrion; kriokonzervacija;  
kloniranje organizama.

#### Introduction

Infertility is a topical problem in gynecology, which requires delicate approach, analysis and treatment. Infertility reasons, being nowadays met in about 15–20% of couples, are numerous: tubal, ovarian, anatomical, immunological, endometriosis, cervical and male factors of infertility, psychological, idiopathical, whereas the infertility is most often of multifactorial nature. Development of reproductive biology enabled infertility treatment by use of assisted reproductive technologies (ART), and/or introduction of up-to-date methods with an aim of reproductive function restoration. The term "assisted reproduction" is brought into connection with appropriate treatments, which according to the public opinion give hope to many individuals – patients, clinical personnel, researchers, but also opens numerous ethical, legal, religious and social questions<sup>1</sup>.

*In vitro* fertilization (IVF); donation of gametes, embryos and pre-embryos; cryopreservation of gametes, embryos, ovarian and testicular tissues; embryo transfer; genetic reproductive techniques; cloning and other sophisticated methods in resolving infertility, require cooperation of medical profession and ethical – legal vocation, with an aim of connecting the scientific – research work and individualized clinical approach. Ethical aspects of human reproduction, and the assisted fertilization are based on respecting life of an individual even before establishing a conception, from pre-embryo stage, via embryo stage, stage of fetus and a newborn infant. Such a position in further investigation and clinical projects understands legalization of any procedure within assisted reproductive techniques, properly being informed thereof and having the approval for their realization, by observing the basic ethical principles: autonomy, benefit, justice and common welfare.

In 1990 in the United Kingdom, the Parliament passed the Human Fertilization and Embryology (HFEA) Act, which provides legislation for the control of the procedures of assisted reproduction. In our country Ethical Committee of the Yugoslav Section for Fertility and Sterility made a draft of ethical codex on assisted reproduction, which was revised by in the meantime established Serbian Ethical Committee and which is finally going to be legislated in the near future being involved in the law on assisted reproduction<sup>2–4</sup>. The HFEA Act requires experts engaged in assisted reproduction, to consider "the welfare of the child.....born as a result of the treatment (including the child's need for a father), and any other child that may be affected by the birth". On the basis of the HFEA Act the use of embryos for research is permitted within five categories: 1) for promoting the treatment of infertility; 2) for increasing knowledge of the causes of congenital diseases; 3) for increasing knowledge of the causes of miscarriages; 4) for developing more effective techniques of contraception, and 5) for developing methods for detecting the presence of gene or chromosome abnormalities in embryos before implantation. After almost 30 years from the birth of the first IVF child, the necessity for embryo research, and its implications for the status of the embryo as an entity, is less challenged than in the previous decades, in particular at a time when the therapeutic potentials of embryo stem cells provides convincing arguments regarding its necessity and further analysis<sup>5</sup>.

Law and ethics are indeed in an inevitable interaction with each other as different systems of normative ordering, which sometimes overlap and sometimes conflict. On one hand, the law may seem a more powerful instrument than ethics, because its provisions are more authoritatively and comprehensively presented by political legislation and

courts, more systematic and more transparent, while its use is more practical, instrumentally versatile and institutionally challengeable.

On the other hand, the law is seen to lack an ethical dimension, to be crudely pragmatic at best, impoverished in its capacity to educate and inspire those it governs to distinguish the right conduct from wrong. The law sets a framework for practical utilization of ethical choices, but the ethics sets limitations that are voluntarily obeyed, as expressed through respect for the law, which in its turn asserts the merits of society it governs<sup>6</sup>.

Before undergoing the various procedures of ART, patients should be fully acquainted with the following: how the treatment will be carried out, how long it will take, how effective it will be and what possible complications are, whereat they have to sign their consent for the performance of the treatment. Gamete and embryo donation procedures are absolutely secret, except in rare legally foreseen cases, and other treatments can also be made secret at the explicit request of patients (IVF, intrauterine insemination of husband's spermatozoa, intracytoplasmic sperm injection). The Yugoslav Ethical Committee was of the opinion that it was indispensable to establish a center for registration of all donation data<sup>3</sup>. Legally controlled secrecy and informed consent of the patient are significant characteristics in the field of reproductive medicine, occurred as a result of established constitutional right to privacy in reproductive treatments, and the reactions of political and moral opponents in realization of such rights<sup>7</sup>.

### **Genetic material donation**

Genetic material donation has become an integral part in infertility treatment. Donation of spermatozoa, oocyte and embryo (embryo not older than 14 days, or pre-embryo) is successful in medical and technical sense of meaning and ethically approved. Medical problems and ethical dilemmas that require understanding and evaluation are: selection of donors, evaluation of the recipients, quality control of the genetic material, relationship between biological and social parents, and protection of the rights of the off-springs through specially legalized decisions. Sperm donation has to be anonymous, and the donors cannot be: known donors, friends or relatives.

Oocyte donation is also ethically permissible in specific cases: in patients with premature ovarian failure and regular menopause, in women with inferior quality oocytes and after several unsuccessful IVF treatments. In order to avoid a long waiting period, different procedures to recruit oocyte donors are proposed, such as oocyte-sharing (donors share their oocytes with an anonymous recipient and in return, recipients share the costs of the treatment of the donor) and the recruitment of a donor by the patients themselves. Attention should be paid to possible psychological consequences of this decision<sup>8,9</sup>.

Indications for embryo donation are women without oocytes and men with azoospermia, in which case only donation of embryos obtained from spermatozoa and oocyte of mutually

unknown donors can be performed. Embryo donation can be achieved in two ways: (I) using a combination of oocyte and sperm donation – such donors should already have been properly counselled, and (II) using spare cryopreserved embryos from patients who have already been successful and have consented to the donation of their remaining embryos. The Standpoint of the Serbian Ethical Committee is that embryos have certain moral status, hence they cannot be preserved more than 14 days (until "primitive streak" appearance), with permission of use of those treatments that do not diminish genetic status of embryo (defragmentation of embryo and transfer of ooplasm)<sup>4</sup>. Although in the United States of America donation of couples' embryos has been permitted, a few couples decide to donate their embryos (greater percentage preserve the embryos for possible future use), however, as proved in studies, which is interesting and important, transfer of "donated" couples' embryos has resulted in high percent of developed successful pregnancies per treated cycle (50%)<sup>10</sup>. Pre-embryo banks are to be specifically legalized and issued appropriate individual permits; the concerned professional medical and social institutions would have to take into consideration the interest of infertile couples, but also the interest of the embryo, i.e. of future descendants<sup>11</sup>.

### **Genetic material cryopreservation**

Sperm and embryo cryopreservation is permitted and they can be preserved up to 10 years. Sperm cryopreservation has long been routine and helpful in preserving the fertility potential of many young men treated for iatrogenic sterility or threatened by cancer. Oocyte cryopreservation, however, is not permitted in any of the countries belonging to the International Federation of Fertility Society.

Ovarian tissue cryopreservation is permitted, with possibility of significant clinical use in reproductive medicine and oncology. Ovarian cryopreservation, which has been lately in focus of experimental researches, opens a new moral and ethical dilemma, requiring critical consideration for tissue preservation ("bank"), and also require working out specific instructions by medical, ethical and legal experts on criteria for future clinical use and benefit of such procedures<sup>12</sup>.

### **Posthumous reproduction**

Recent events posing also ethical dilemma relate to posthumous reproduction, pre-implantation genetic diagnosis (PGD) and cloning. They illustrate the difficulties for closed legally controlled systems in forecasting all the possibilities of progress in science and the ethical dilemma arising from the new technology. The advent of successful cryopreservation of spermatozoa and embryos, now makes the birth of a child whose genetic father is dead, technically possible following the usual period deemed legally necessary for the recognized paternity of the posthumous child. In the United Kingdom most of the centers for infertility treatment support the idea of posthumous reproduction, hence the posthumous treatment is permitted provided explicit prior written consent has been given, and, after the opportunity of counseling has been given to the gamete(s) pro-

vider(s). General attitude is that each case should be individually analyzed and approved by multidisciplinary committee consisting of gynecologist, psychiatrist, sociologist, clergy and other appropriate parties<sup>13</sup>.

### **Preimplantation genetic diagnosis**

Preimplantation genetic diagnosis is a result of development and convergence of assisted reproduction techniques and genetic methods, allowing the couples at risk of transferring hereditary diseases to their offspring to diagnose such abnormalities as early as immediately before or after conception. Preimplantation genetic diagnosis, however, triggers the fear of potential genetic manipulation and of getting closer to criminal eugenics, and therefore the standpoint of the Serbian Ethical Committee is that PGD is only justified in medically indicated cases. Preimplantation genetic diagnosis within the infertility treatment is part of the range of potential diagnosis options, which enhance our patients when making an important decision about screening their future child from serious diseases<sup>1, 4</sup>. Our opinion is that ethical principles allow us to protect the vulnerable infertile couple, to allow them the optimal chances of becoming parents and protect the future child of the couple, while showing respect to all preimplantation stages of the embryo.

### **Cloning**

There are two kinds of cloning: therapeutic, which may allow the generation of stem cells *in vitro*, with their potential ability to repair damaged tissues. Many countries and institutions have been analyzing the possibilities of therapeutic cloning if other alternatives are lacking, as well as cloning within genetic engineering with the aim of producing appropriate human proteins. Because of the potential in curing serious disease we consider this technique acceptable.

The second is reproductive cloning, which can be achieved by embryo splitting or by somatic cells nuclear transfer.

Human reproductive cloning is unjustified and unnatural for it affects human dignity and violates the individual rights to genetic uniqueness. One can consider reproductive cloning of embryos by means of nucleus transplantation or embryo splitting, and ethical aspects in a context of genetic reproductive techniques are to be evaluated separately<sup>14</sup>. The European Society of Human Reproduction and Embriology (ESHRE) statement issue in February 1997 declared a 5-year voluntary moratorium on cloning human beings but indicated that research using human cells would be a necessary step following animal research, including mammals, on cell differentiation and nuclear cytoplasmic interactions<sup>15</sup>.

Therapeutic cloning technology serves to culture stem cells that are genetically identical to those of the patient, with an aim of replacing diseased cells, for example in nerves

damaged by neurodegenerative disorders, in the heart muscle affected by an infarction, in diabetes or in liver after poisoning. Stem cells may be derived from embryo (precisely from blastocysts), from the fetus or the adult. There are several types of embryonic stem cells: those issued from blastocysts either supernumerary or created *de novo* and those created by nuclear transfer from somatic cells (SCNT). The latter method is usually referred to as cloning<sup>16</sup>.

In the final report of the European Group on Ethics, made public in November 2000, reproductive cloning is forbidden. It deems ethically unacceptable the creation of embryos from donated gametes, because supernumerary embryos are an alternative available source. In the case of embryos obtained by SCNT, it voices its extreme concern, while aware that the creation of such embryos may be the most effective way of obtaining pluripotent stem cells genetically identical to the patient's and thus obtaining perfectly compatible tissues with the aim of avoiding rejection after transplantation<sup>17</sup>. Nevertheless scientists in the field agree that research should continue with all sources of stem cells, as we cannot yet know which source – if any – is going to fulfill the therapeutic expectations.

Embryo stem cells can be used for their potential ability to repair damaged tissues. They may come from aborted fetuses or research embryos. In the case of aborted fetuses the separation principle (i.e. separate consent for a termination of pregnancy and for the use of any tissue) should apply. The comments on research pre-implantation embryos and cloning apply to the second source. Because of the huge potential in curing devastating diseases the method is considered ethically acceptable<sup>15</sup>. In our opinion research should continue with all sources of stem cells, as we can not yet know which source, if any, is going to fulfill the therapeutic promise.

Cloning is due to receive extensive legalisation, but it has to be carefully and selectively performed in order to make room for further improvements in this field of research for the benefit of entire mankind<sup>18, 19</sup>.

### **Conclusion**

Sex selection, multiple pregnancies and embryocide, surrogate parentage, treatment of older infertile women, also open numerous ethical legal dilemma in ART treatment and request multidisciplinary expert approach in analyzing any individual case, as well as defining of clear ethical-legal regulations, with a possibility of correction towards further investigations. Ethical postulates provide unequivocal directions in the creations of new life and resolve all possible ethical dilemmas, protecting doctors' rights and the rights of any participant in relevant procedures, by taking into consideration the crucial principle – respect of human dignity. Defined legal principles are to be reconciled with the natural "laws" for the sake of protection of freedom of thought and the right of individual choice and for the realization of the goal aimed at preservation of life and justification of the purpose of existence.

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

1. *Papp Z, Urbancsek J.* Professional and ethical challenges in reproductive biology and genetics at the beginning of the new millennium. *Orv Hetil* 2000; 141(24): 1327–42. (Hungarian)
2. *Parliament of the United Kingdom.* Human fertilization and Embryology Act. London: Parliament of the United Kingdom; 2000.
3. *Milačić D.* Draft of ethical codex on assisted reproduction. In: *Milačić D*, editor. Proceedings of XIV Yugoslav Symposium on Fertility and Sterility; 2000 Dec 16–17; Belgrade. Belgrade: JUSFES; 2000. p. 122–5. (Serbian)
4. *Stanišić S, Milačić D.* Revised draft of ethical codex on assisted reproduction. In: *Milačić D*, editor. Proceedings of XVI International Symposium on Fertility and Sterility; 2004 Dec 16–17; Belgrade. Belgrade: FSSSM; 2004. p. 114–5. (Serbian)
5. Teaching medical ethics and law within medical education: a model for the UK core curriculum. *J Med Ethics* 1998; 24(3): 188–92.
6. *Dickens BM.* Reproductive health and legal duties of medical confidentiality. *Med Law* 1999; 18(2–3): 217–23.
7. *Rockett LR.* Legal issues affecting confidentiality and informed consent in reproductive health. *J Am Med Womens Assoc* 2000; 55(5): 257–60.
8. *Kahn JP.* The ethics of egg donation. *Minn Med* 1998; 81(10): 12–5.
9. *Beatens P.* Oocyte donation. In: *Boivin J, Kenetenich H*, editors. ESHRE Monographs: Guidelines for Counselling in Infertility. Oxford: Oxford University Press; 2002. p. 33–4.
10. *Van Voorhis BJ, Grinstead DM, Sparks AE, Gerard JL, Weir RF.* Establishment of a successful donor embryo program: medical, ethical, and policy issues. *Fertil Steril* 1999; 71(4): 604–8.
11. *Eisenberg VH, Schenker JG.* Pre-embryo donation: ethical and legal aspects. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 60(1): 51–7.
12. *de Wert G, de Beaufort ID.* Cryopreservation of ovarian tissue open for discussion. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2000; 144(15): 692–4. (Dutch)
13. *Benshushan A, Schenker JG.* The right to an heir in the era of assisted reproduction. *Hum Reprod* 1998; 13(5): 1407–10.
14. *Dragojević-Dikić S, Draganić S, Dikić S, Pilija V.* Ethical and legal dilemmas in infertility treatment. *Proc Natl Sci* 2004; 107(1): 85–91.
15. *Heinemann MJ.* The moral status of the pre-implantation embryo. In: *Pennings G, Shenfield F*, editors. ESHRE Task Force on Ethics and Law (Ethical considerations 2001–2005). Oxford: Oxford University Press; 2007. p. 1046–8.
16. *Shenfield F.* Cloning: reproductive, therapeutic or not at all? In: *Shenfield F, Sureau C*, editors. Ethical Dilemmas in Reproduction. New York: Parthenon Publishing; 2002. p. 87–97.
17. *The European Group on Ethics and New Technologies to the European Commission.* Adoption of an opinion on ethical aspects of human cell research and use. Brussels: Secretariat of the Group; 2000.
18. *de Wert GM, Geraedts JP.* Cloning: applications in humans. II. Ethical considerations. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2000; 144(20): 926–31. (Dutch)
19. *Lupton ML.* To clone or not to clone – whither the law? *Med Law* 1999; 18(1): 107–23.

The paper received on September 7, 2007.



## Use of Marlex mesh with methylmethacrylate to repair large full-thickness defects after subtotal sternectomy caused by chondroma

Primena Marlex mreže sa metilmakrilatom za rekonstrukciju velikih punih defekata posle suptotalne sternekтомије zbog hondroma

Vojkan Stanić\*, Tatjana Vulović†, Davor Stamenović\*, Gordana Đorđević‡

Military Medical Academy, \*Clinic for Thoracic Surgery, Belgrade; Clinical Center Kragujevac, †Center for Anesthesiology, Kragujevac; ‡School of Medicine, Kragujevac

### Abstract

**Background.** Sternal benign neoplasms are extremely rare. Chondroma is a benign tumor of cartilage and can be single or multiple. **Case report.** We presented a case of 28-year-old woman with chondroma of the sternum treated by “en bloc” resection of the tumor (subtotal sternectomy). The chest wall defect was repaired by the placement of Marlex mesh and methylmethacrylate (“sandwich method”) for stabilization of the thoracic wall. This place was covered with pectoralis major muscle and skin. The postoperative course was uneventful and the wounds healed by primary intention. **Conclusion.** The functional and cosmetic results in the usage of Marlex mesh with methylmethacrylate to repair a large full-thickness defect after subtotal sternectomy caused by chondroma were good and the patient was able to resume her preoperative level of activity.

### Key words:

chondroma; thoracic surgical procedures; prostheses and implants; treatment outcome.

### Apstrakt

**Uvod.** Sternalne benigne neoplazme izuzetno su retke. Hondromi predstavljaju benigne neoplazme hrskavice i mogu biti pojedinačni ili multipli. **Prikaz bolesnika.** U radu je prikazana bolesnica, stara 28 godina, sa hondromom sternuma koji je lečen *en bloc* resekcijom tumora (suptotalna sternekтомија). Defekat zida grudnog koša rekonstruisan je plasiranjem Marlex mreže sa metilmakrilatom (metoda „sendvič“) radi stabilizacije toraksnog zida. Ovo mesto pokriveno je velikim prektoralnim mišićem i kožom. Postoperativni tok bio je uredan, sa primarnim zarastanjem rane. **Zaključak.** Funkcijski i estetski rezultati primene Marlex mreže i metilmakrilata u rekonstrukciji velikog defekta zida grudnog koša bili su dobri, pa je bolesnica mogla da se vrati na preoperativni nivo aktivnosti.

### Ključne reči:

hondrom; hirurgija, torakalna, procedure; proteze i implantati; lečenje, ishod.

### Introduction

Chest wall tumors comprise 7–8% of all bony tumors<sup>1,2</sup>. Most primary chest wall tumors are malignant. Out of the total number, 85–90% occurs in the ribs and 10–15% in the sternum. Primary tumors of the sternum are rare, accounting for approximately 1% of primary bone tumors<sup>3</sup>. Most of these are malignant and the most common lesion is chondrosarcoma<sup>4</sup>. Chondroma is a benign tumor of cartilage and can be single or multiple. Multiple chondromas are a condition known as Ollier's disease. It affects males and females equally, at around the age of 20–30. When chondromas are formed within the medullar cavity within the bone, they are called enchondroma. Enchondromas have the potential to become malignant chondrosarcomas. In Ollier's disease 30%

of patients have malignant transformation. Overall 1% ofenchondromas undergo malignant transformation<sup>1,2</sup>.

Due to the difficult differentiation between chondroma and chondrosarcoma it is very important that the benign chondroma should be treated like malignant chondrosarcoma. Therefore, performing a wide “en bloc” resection of the tumor is critical. Most surgeons propose that the wide resection must be done in all cases of thoracic wall tumors<sup>3</sup>.

### Case report

Twenty-eight-year-old female, was hospitalized in our clinic exhibiting a large mass protruding from the sternal area. She reported that the lesion appeared two years ago without local pain. She denied loosing weight, smoking and

alcoholism. Three months before the hospitalization, the pain appeared at the sternal area. Her previous pathological history is without other illnesses. Physical examination was normal, except for the mass in the sternal area. A thorax computerized tomography was performed, showing an expansive solid lesion in the medium part of sternum with diameter of approximately 4.0 cm evincing density of soft parts and discrete contrast impregnation in the initial phase. The lesion invaded the anterior thoracic wall but not the anterior mediastinum. Skeleton scintigraphy demonstrated a tracer hyperfixating area in the sternum, without other abnormal skeletal areas.

A wide “en bloc” resection was performed to excise the tumor so that the patient was submitted to a subtotal sternectomy. Thoracic wall defect ( $8 \times 5$  cm) was repaired by the placement of a Marlex mesh “sandwich” and methylmethacrylate for stabilization of the thoracic wall. A “sandwich” contained two layers of Marlex mesh with a filler of methylmethacrylate (Figure 1). The edges of the mesh were attached to the ribs on both sides, residual caudal part of the body sternum and the remaining part of the manubrium with nonresorbable Prolen 2–0 sutures (Figure 2). This site was covered with pectoralis major muscles and skin separately. The subcutaneous tissue and the skin edges could be easily approximated. The definitive post-operative histopathological result was a well distinct chondroma.



**Fig. 1 – A Marlex “sandwich” containing two layers of Marlex mesh with a filler of methylmethacrylate**

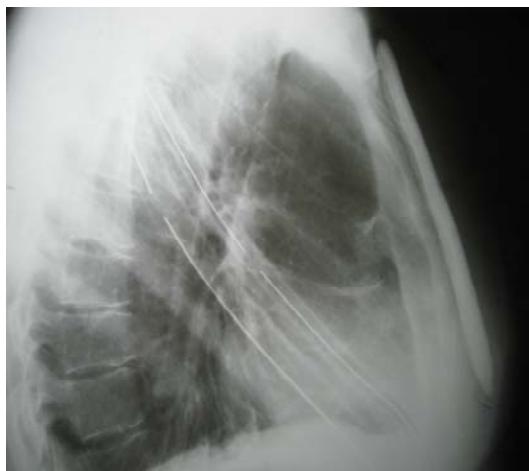


**Fig. 2 – Use of Marlex mesh with methylmethacrylate to repair large full-thickness defects after subtotal sternectomy caused by chondroma**

The postoperative course was uneventful and the wounds healed by primary intention (Figure 3). At the latest follow-up evaluation (twenty-four months postoperatively), the patient was alive, without signs of local recurrence or distant metastasis and very satisfied with the result (Figure 4).



**Fig. 3 – The wound appearance after a subtotal sternectomy due to a chondrosarcoma and placement of a Marlex mesh “sandwich” and methylmethacrylate**



**Fig. 4 – Rendgenogram showing no signs of local recurrence or distant metastasis of a chondrocarcoma**

The functional and cosmetic results were good and patients were able to resume her preoperative level of activity. There was no limitation in the range of motion of either shoulder, and there were no motor or sensory deficits affecting the muscles of the shoulder girdle or the arm. The patient stated that there were no differences in her quality of life or her lifestyle compared with the preoperative status.

## Discussion

Management of large defects of the chest wall after total or subtotal sternectomy has remained difficult and controversial. Various methods of reconstruction have been described, including the use of steel bars and Marlex mesh, the use of Marlex mesh with or without methylmethacrylate, the use of acrylic resin and Gore-Tex soft-tissue patch<sup>2, 4</sup>. When primary wound closure had not been possible, various myocutaneous and pedicle omental flaps have been used to close the defect<sup>2, 5</sup>.

Generally, the surgeons use two main methods for reconstruction sternal defects after total or subtotal sternectomy nowadays. Some authors use only one or two layers of Marlex mesh or, more recently, two layers of Marlex mesh with a filler of methylmethacrylate, thereby creating a rigid prosthesis. Other authors use only myocutaneous flaps, with or without a layer of Marlex mesh. However, doing so resulted in a loss of function of the muscle that was used in the flap. The ideal procedure requires only the minimum quantity of synthetic material and also avoids interfering with function as is seen with the use of muscle flaps.

Nevertheless, because of the absence of any complications intraoperatively in the immediate postoperative period or during the entire duration of follow-up, we believe that operative procedure we performed offers a viable alternative to the above-mentioned techniques<sup>6,7</sup>.

On the basis of our experience we recommend the use of "sandwich method" to repair full-thickness defects of the anterior chest wall after total or subtotal sternectomy and the

use of pectoralis major muscle to cover this place. By this method we could realize good chest wall stability and create a rigid prosthesis. A "sandwich" of Marlex mesh and the methylmethacrylate and usage of pectoralis major muscle to cover the place provide good cosmetic and functional results and short hospital stays. This is a good method for stabilization of the chest wall avoiding paradoxical respiratory movements.

### Conclusion

A combination of prosthetic materials Marlex mesh with methylmethacrylate ("sandwich" method) provide good cosmetic and functional results and short hospital stays in the patient with chondroma treated by subtotal sternectomy. The use of this method is good for stabilization of the chest wall and enough to avoid paradoxical respiratory movements. The patient was able to resume her preoperative level of activity.

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

1. Waller DA, Newman RJ. Primary bone tumours of the thoracic skeleton: an audit of the Leeds regional bone tumour registry. Thorax 1990; 45(11): 850-5.
2. Pairolo PC. Chest wall tumors. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, editors. General thoracic surgery. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 589-98.
3. Morin B, Le Rochais JP, Galateau F, Icard P. Costal chondroma and chondrosarcoma. Ann Chir 2000; 125(8): 773-5. (French)
4. Halm HF, Hoffmann C, Winkelmann W. The use of a Gore-Tex soft-tissue patch to repair large full-thickness defects after subtotal sternectomy. A report of three cases. J Bone Joint Surg Am 2001; 83-A(3): 420-3.
5. Shimizu J, Nakamura Y, Tsuchida K, Watanabe S, Tsuchiyama T, Ikebata Y, et al. Complete sternectomy for metastatic carcinoma with reconstruction using a latissimus dorsi musculocutaneous flap. Eur J Cardiothorac Surg 1995; 9(6): 342-4.
6. Zisis C, Dountsis A, Dahabreh J. Giant chest wall tumor. Eur J Cardiothorac Surg 2003; 24(5): 825.
7. Watt AJ. Chest wall lesions. Paediatr Respir Rev 2002; 3(4): 328-38.

The paper received on October 25, 2007.



## ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

ВОЈНОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЈА

Црнотравска 17, 11040 **Београд, Србија**

Тел/факс: +381 11 2669689

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

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

## ПОЗИВ НА ПРЕТПЛАТУ ЗА 2008. ГОДИНУ

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

Часопис „Војносаниитетски 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. Штампа се на српском и енглеском језику. Претплата је обавезна за све ауторе (и коауторе) радова прихваћених за објављивање у ВСП-у.

ВСП излази већ 75 година, а непрекидно од 1944. године до сада. Данас је ВСП једини часопис у земљи који излази месечно (12 бројева), на 100–120 страна А4 формата, а повремено се објављују и тематски додаци (суплементи) на српском или енглеском језику. Путем размене или претплате ВСП се шаље у 23 земље света. Радове објављене у ВСП-у индексирају: *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 Medicine 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 чуvenог *Thompson's Institute for Scientific Information® – Science Citation index® – ISI-SCI* у Филаделфији, тј. да добије свој *Impact factor* улаком 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 Војносаниитетски преглед или за ВСП), ПИБ 102116082 или на девизни рачун код Народне банке број: 54104-ознака валуте-549.** Уплатнику (доказ о уплати) доставити лично или поштом (писмом, факсом, *e-mail*-ом) на адресу: Војносаниитетски преглед, Црнотравска 17, 11000 Београд; тел/факс: 011 2669689, *e-mail*: [vmaini1@eunet.yu](mailto:vmaini1@eunet.yu) или [vmaini2@eunet.yu](mailto: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.



## Australijska medicinska misija sa srpskom vojskom na Solunskom frontu

Australian medical mission with the Serbian Army at the Salonika front

Vukašin Antić\*, Žarko Vuković†

\*Bolnica Vranje, Hirurgija, Vranje; †Srpsko lekarsko društvo, Beograd

### Ključne reči:

medicina, ratna; istorija medicine, XX vek; evakuacija povredenih i obolelih; zdravstvene službe; žene; srbijska; australija.

### Key words:

military medicine; history, 20th century; transportation of patients; health services; women; yugoslavia; australia.

### Uvod

Sve do novijih dana nije se znalo o učešću žena lekara iz Australije, kao ni drugog osoblja na Solunskom frontu 1916. godine, niti je njihov doprinos sanitetskom obezbeđenju za vreme odlučujućih bitaka, kao na primer za vreme bitke za Kajmakčalan, bio poznat javnosti naše zemlje. Utoliko veće bilo je iznenadenje kada se pokazalo da u javnosti Australije o tome nije bilo nikakvih podataka.

Činjenice nam, sa druge strane, kazuju da je šestu jedinicu Bolnica žena Škotske na Solunskom frontu predvodila dr Agnes Benet (Agnes Bennett) (slika 1), lekar iz Australije i da

su njene pomoćnice bile lekarke dr Alisa De Garis i dr Liljan Kuper; da je „transportnom kolonom“ rukovodila Meri Bedford iz Brizbejna, a da je među osobljem bila i Stela Majkls Franklin, čuvena australijska književnica, u to vreme već afirmisana posle objavljinja njenog prvog romana, književnica po kojoj nosi ime prva književna nagrada Australije. Njeno ime vezano je i za književni opus koji je posvetila Srbima i koji se danas čuva kao deo zaostavštine u „Mitchel Library“ u Sidneju.

Jedinica je nosila oznaku „američka“ jer je njen formiranje i kompletno opremanje bilo omogućeno prilozima koji su u celini bili sakupljeni u SAD. Sve što se događalo te daleke godine, a posebno za vreme bitke za Kajmakčalan i doprinos australijskih lekara u svemu, daje nam povoda da istovremeno šestu jedinicu označimo i kao australijsku, dodajući ovde i to da je među osobljem bilo i žena sa Novog Zelanda. U doprinosu žena lekara i medicinskih sestara kao i drugog medicinskog osoblja Bolnica žena Škotske (pripadnice šeste jedinice bile su isključivo žene), ženama Australije pripada počasno mesto.

To nam daje za pravo da konstatujemo, polazeći od ukupnih ostvarenja pokreta Federacije žena Škotske, koji je organizovao i za ratnu službu pripremio takozvane Bolnice žena Škotske, da su žene Australije za vreme borbi za Kajmakčalan obeležile celokupni rad sanitetskih službi na Solunskom frontu.

Danas o svemu tome svedoče dokumenti sadržani u publikacijama iz tog vremena, a pre svega izveštaj koji je podnela dr Agnes Benet, glavni lekar „američke jedinice“, po završetku bitke za Kajmakčalan<sup>1</sup>. O tome postoje zapisi i u drugim publikacijama, izvedeni iz napred spomenute „The history of the Scottish Women's hospitals, 1919.“<sup>2,3</sup>. U noviјe vreme objavljeni su referati na istim osnovama<sup>4-7</sup>, koji su osvetlili činjenice o jednom zanemarenom periodu istorije. Referat, održan na simpozijumu Instituta za istoriju



Sl. 1 – Dr Agnes Bennett

SANU, decembra 1986. godine<sup>7</sup>, preveden je na engleski jezik i upućen u Australiju, gde je uz pohvale prihvaćen i uvršćen u biblioteku „Australian War Memorial“, pod naslovom „Australian Women at the Front of Salonika“.

### **Rad misije na Solunskom frontu**

Iz izveštaja dr Agnes Benet saznajemo da je general Sondermajer lično zahtevao od dr Benet da se Bolnica uputi i razvije što bliže frontu<sup>1</sup>! Tako je i bilo – bolnica se razvila sa specijalno opremljenim šatorima, u Ostrovu, kraj jezera, 135 km severno od Soluna, odakle su vodili putevi ka frontu, između brda i razbacanih stena, što bliže zapadnom delu srpskog dela Solunskog fronta.

U vojničkim krugovima bilo je tada izneto kako je time bolnici bila ukazana „vojnička čast“, i da je, kako je kazano, bila „privilegovana“. Zapisano je i da je mesto bilo lepo i da je bilo puno rada... Doktorka Benet dalje zapisuje: „Bili smo na pravom mestu i u pravo vreme – bitka za Gorničevo i oluju sa Kajmakčalanom upravo je započela.“ Na liniji kretanja ranjenika bilo je na planini Moglen i nekoliko srpskih previjališta, ali ne i bolnica – sve do Soluna. Izveštaj je dopunjeno fotografijama pojednih previjališta.

Bolnicu je činilo pet velikih šatora sa po 40 postelja... Spremno je dočekala prve ranjenike 19. septembra 1916. godine.

Ranjenici su dopremani direktno sa Kajmakčalanom. Prevoz su obavljale svojim fordovima devojke „transportne jedinice“ u sastavu bolnice. „Pravo sa Kajmakčalanom, a to je značilo da su dopremani iz previjališta, gde su bili štićeni krovovima od granja i čekali na prevoz jodirani, previjeni, sa postavljenim udlagama sve dok ambulante ne bi došle do njih... Neki su ostajali, nisu preživeli i samo maleni drveni krstovi govorili o njima... Ambulante su se kretale goredole, obično u konvoju. Dovoženo je 10–15 ranjenika u isto vreme do bolnice, gde su bili premeštani na naša bela nosila sa belim prekrivačima i potom prenošeni u šator za prijem. Bila je to naša zamisao i mnogi su nas sanitetski radnici pohvalili zbog toga. Ranjenici u svojim prljavim i kravavim uniformama tako su donošeni na stolove prijemnog odeljenja. Sa njih je skidana odeća, bili su oprani i zbrinuti prenošeni u odgovarajuća odeljenja u čistim pidžamama.“ Izveštaj se nastavlja opisima obrade ranjenika, opisuju se putovanja ambulanti, saopštena od devojaka vozača, kao nešto posebno, ali bi to bilo i previše za ovu priliku... Navedeno je da je bilo „previše slučajeva gangrene“ i da su one bile teret operacionih šatora. Sestre su se onesvećivale na poslu, radilo se danonoćno, nije bilo zamene, a trebalo je u isto vreme sterilisati i instrumente u malom sterilizatoru... „Sestre su se držale apsolutno herojski, a takode naši bolničari koji su im pomagali. A pošto je sve funkcionalo odlično, opravdano je to u nama budilo ushićenje organizacijom posla i našim radom...“

Opisana je dalja evakuacija ranjenika u bolnice u Solunu koja je obavljana preko Francuskog evakuacionog centra. Sestre su bdele nad ranjenicima sve do njihovog ukrcavanja u sanitetski voz... „operacija u našem operacionom šatoru bilo je 350. Bilo je to za naš ponos. Sve se radilo u specijal-

nom šatoru koji nam je poklonila organizacija farmera Ajensjara... Torakalni ranjenici bili su nam najteži – malo smo mogli za njih da učinimo.“

„Dan osvećenja bolnice bio je 15. oktobar. Sve se dogodilo na inicijativu genera Sondermajera i komandanta armije genera Vasića. Svečanost je svojim prisustvom uveličao prestolonaslednik Aleksandar, koji je obišao sve naše šatore, razgovarao sa mnogim ranjenicima. Bio je zaista prijatan gost na svaki način. Rekao nam je puno lepih reči...“ \*

Kazivanje o ženama lekarima Australije i Novog Zelanda i ostalog osoblja „američke jedinice“ Bolnica žena Škotske ne bi bilo potpuno ako se ne bi pomenula imena i drugih lekara, a pre svega dr De Garis Alise Klement i dr Kuper Lilijan Vajolet – bliskih saradnica dr Benet koje su i te kako doprinele zbrinjavanju ranjenika za vreme bitke za Kajmakčalan, kao što ne može da se ne spomene uloga Meri Bedford kao rukovodioca „transportne kolone“.

Posebno mesto pripada i Olivi Mej King, jednoj od velikih dobrotvorki iz vremena Prvog svetskog rata, koja je za svoja dela dobila i najviše (kraljevsko) priznanje kao specijalan gost na venčanju kralja Aleksandra i princeze Marije 1922. godine.

Među njima je i časno ime Stele Majls Frenkl, australijske književnice, koja je ostavila zapise o srpskim vojnicima, njihovom životu i ličnostima. Posvećena njihovoj sudbinu, ona je „odgovorna“ što je ostalo zabeleženo kako su naši ranjenici tešili sestre koje su bile pogodene patnjama koje su ranjenici podnosili govoreći im: „Ne mari ništa, sestro!“. Navodila je njihova imena – Radomir, Milorad, Milan i Dragoljub, Nedeljko ili Božidar... Ta tako prepoznatljiva izreka u to vreme naslov je i njenog romana koji u podnaslovu glasi na engleskom jeziku „Six month with the Serbs“. Posvećena Srbima i izrekavši najlepše reči o njima na jednostavan način, ukrasila je istoriju učešća žena Australije i Novog Zelanda u sastavu srpske vojske na Solunskom frontu<sup>7</sup>.

### **Rad misije posle proboja Solunskog fronta**

Završetak bitke za Kajmakčalan i proboj Solunskog fronta označio je nezvanično kraj rata, ali nije bio kraj ratnog putovanja „američke“ (australijske) jedinice Bolnica žena Škotske.

Srbija se morala suočiti sa jednim od najtežih perioda u svojoj istoriji, tj. sa strašnim posledicama rata: opustošenošću, rasulom i haosom. Još jedna surova zima bila je na pragu. Ljudi su umirali od nedostatka medicinske nege, gladi i bolesti, pada odbrambenih snaga organizma, ali i nastupajuće epidemije španske groznice koja je harala Evropom. Većina pripadnica Bolnica žena Škotske, naročito lekarke, medicinske sestre i bolničarke, nastavile su svoj humani i volonterski rad i u posleratnoj Srbiji. Tako je, na primer, već pomenuta Australijanka, Oliva Mej King, uz obilatu finansijsku pomoć svog imućnog oca i grada Sidneja, nastavila da organizuje svoje dobrotvorne kuhanje po unutrašnjosti Srbije još dugo posle završetka rata<sup>8</sup>.

\* Poštovanje prema prestolonasledniku Aleksandru dr Benet je pokazala kada je na Novom Zelandu posle atentata 1934. godine objavila opširan članak o ličnosti kralja Aleksandra.

Oktobra 1918. po naređenju načelnika saniteta srpske vojske pukovnika dr Đoke Vladislavljevića, jedinica „Amerika“ Bolnica žena Škotske iz Ostrova odlazi na sever – u Vranje. Takav njen raspored značio je da će morati, kao u vreme bitke za Kajmakčalan, podneti najveći teret u prihvatanju ranjenika u Srbiji. Ona je bila jedina od svih bolnica žena Škotske koja je pratila srpsku vojsku u njenom pobednosnom nastupanju prilikom oslobođenja zemlje i jedina koja je na tlu Srbije radila u miru, po završetku ratnih operacija, tamo gde je pomoći bila najpotrebnija, veća nego u vreme povlačenja i izgnanstva<sup>9</sup>.

Ovoga puta došlo je do promena u rukovodstvu bolnice. Početkom jeseni 1918. godine Komitet bolnica žena Škotske u Edinburgu imenuje mladu dr Izabel Emsli, iz bolnice „Gerton i Njunem“, za glavnog lekara jedinice „Amerika“. Nešto pre toga, dr Agnes Benet, a zatim i dr Alisa De Garis, koje su bile na mestima glavnih lekara jedinice „Amerika“, napuštaju Ostrovo, jer nisu izdržale boravak na izrazito maličnom području<sup>9</sup>.

O boravku jedinice u Vranju najviše saznajemo iz memoarske građe dr Izabel Emsli, udate Haton (Isabel Emslie Hutton) (slika 2), koja beleži svoje uspomene, označivši to vreme kao svoj „najznačajniji period života u ratu, a možda i u celom životu“<sup>3</sup>.



Sl. 2 – Dr Isabel Emslie Hutton

Obnavljanje rada Vrantske bolnice bilo je potrebitije nego u vreme egzodus-a 1915. godine. Vranju je bolnica bila neophodna, jer je medicinska situacija bila užasna. Posle povlačenja srpske vojske gotovo sve bolnice u Srbiji neprijatelj je opljačkao, spalio ili do temelja porušio. U njima nije ostala nikakva oprema. Škotlandanke su u varoši u kojoj je vladala očajnička potreba za njihovom pomoći zatekle sličnu situaciju.

U vrantskoj kasarni, međutim, gde je trebalo formirati i razviti bolnicu, zatekle su jezive prizore. Tu je već radilo Drugo

drinsko zavojište sa svojim lekarima i osobljem. Doktorka Emsli se najviše prenerazila kada je obišla postojeću operacionu salu: „Operaciona sala bila je grozna i ništa što sam zamišljala o prelisterovskom ili srednjevjekovnim vremenima nije bilo približno ovim grozotama. Sto na nogarama, prekriven američkom braon tkaninom, stajao je na sredini sobe, a drveni pod bio je prekriven krvlju. Nekoliko testera i noževa ležalo je okolo, a kante pune delova nogu i ruku ležale su oko stola i bile su crne od muva. Hirurzi, sa zavrnutim rukavima i u nepromočivim keceljama, koje su bile crne i crvene od stare i sveže krvi, radili su neprekidno, bez anestetika, dok su ranjenici ponavljali srceparajuće ‘Kuku majko, kuku majko! Ostani sa nama i spasi nas!’, tražili su bolesnici pošto su nam se prikačili“<sup>10</sup>.

Lekari Drugog drinskog zavojišta radili su u granicama svojih mogućnosti i nisu imali apsolutna nikakvu opremu. Raspolažali su sa onoliko prvih zavoja koliko su mazge mogle da ponesu. To je bila samo kap u moru onog što je bilo potrebno. Na prvi pogled postalo je jasno da će Australijanke i Novozelandanke čekati mnogo posla i da u Vranju i njegovoj okolini postoji realna opasnost od izbijanja epidemija različitih zaraznih bolesti. Ne verujemo da je lako bilo napraviti bolnicu od ogromne kasarne čije su tavanice bilo izuzetno visoke, a podovi od olajisanog patosa, uz to neopisivo prljavoj, prepunoj francuskih, britanskih, bugarskih i srpskih ranjenika, koji su bili u groznici, u bunilu, a često i na umoru. Doktorka Emsli, vešt i sposoban organizator, iako veoma mlađa, bilo joj je jedva trideset godina, odmah je sprovela generalno čišćenje i dezinfekciju svih prostorija kasarne. Kada je zgrada očišćena, svi su shvatili da se kasarna može pretvoriti u finu bolnicu; prostrane kasarske sobe bi mogле biti odlična odeljenja. Ali, sve je bilo čisto, neverovatno čisto, čisto kao bilo koja bolnica u Britaniji. Izabel Emsli je činila čuda u Vranju. Nije lak zadatak preuzeti bolnicu punu bolesnika, koja je radila bez dovoljnog broja lekara, bez sestara i odgovarajuće organizacije i od nje načiniti urednu i efikasnu instituciju. Sa ovim zadatkom suočila se dr Emsli u Vranju i obavila ga sa upečatljivom hrabrošću i uspehom. Mnogi strani posetioци bili su zapanjeni prilikama u Srbiji i smatrali su da je njihov rad bio čudesan.

„Sestre u noćnoj smeni radile su sve vreme i posećivale su najteže slučajeve, a svaka je nosila fenjer, jer bilo je mračno kao u jami. Nisam mogla, a da se ne setim njihove prethodnice Florens Najtingejl, čiju smo vatrui mi sada održavale“<sup>10</sup> – pišala je Izabel Emsli istovremeno pokazujući da su ove heroine humanosti bile istinske sledbenice Hipokrata – „Mi nismo delile strah Srba da će Bugari i Austrijanci pobeći, niti smo mogle, kao oni, da pokazujemo mržnju i prezir prema bolesnim zarobljenicima. Bolesnik je bolesnik, bez obzira na nacionalnost, i o njemu se valja brinuti prema ozbiljnosti bolesti“<sup>10</sup>.

Rat je formalno bio i završen, ali ne i njegove tragične posledice, što je u Vranju naročito bilo uočljivo. Australijanke i Novozelandanke bile su okružene tragičnim prizorima. Gledale su ratnike, samrtnike i obolele od posebnog oblika influenze – španske groznice, koja je postala evropska, pa i svetska pošast. Demobilisani ratnici iz ovog kraja koji su se vraćali sa fronta, zaticali su puste kuće. Njihove žene ili deca, ili svi redom, pomrli su od španske groznice samo koji dan pre njihovog dolaska kući. „Skoro svuda se čuo lelek i naricanje umesto

smeha i veselja<sup>3</sup>. U tim trenucima, ove plemenite, ali i premorene bolničarke i lekarke davale su sve od sebe da ublaže patnje Vranjancima. Nažalost, nisu mogle činiti čuda. „Bilo je malo ili nimalo hrane i mnogo patnji i gubitka iluzija“<sup>10</sup>.

Bolnica je imala nekoliko odeljenja: opšte, hirurško, rentgen, operacionu salu, infektivno, laboratoriju i apoteku. Kasnije će biti formirano ginekološko i dečje hirurško odeljenje.

Neretko, bolesnici su dolazili od kuća sa već „pruženom prvom pomoći“. Rane su bile zagađene, previjane mokrim listovima duvana ili je na ranu stavljana zemlja, a zatim sve

vijorio je našu i srpsku zastavu koja je pokrivala kovčeg, dok je miris divljih ljubičica i bosiljka prožimao vazduh<sup>10</sup>.

Krajem aprila 1919. bolnica je promenila karakter, postala je uglavnom hirurška bolnica, jer su nagrnuli svi civili koji su bili na listi čekanja za operaciju. Više se nije radila ratna hirurgija.

Statistički podaci sa dijagnozama bolesnika primljenih u bolnicu od 30. oktobra 1918, kada je jedinica „Amerika“ primila svoje prve vranjske bolesnike, do 30. aprila 1919. dati su u tabeli 1. („Amerika“ je napustila Vranje 16. oktobra 1919. godine)<sup>3</sup>.

**Dijagnoze bolesnika primljenih u bolnicu u Vranju u vreme kada su u njoj radile lekarke i medicinske sestre iz Australije**

Dijagnoza	Do 27. okt. 1918.	30 i 31. okt. 1918.	Nov. 1918.	Dec. 1918.	Jan. 1919.	Feb. 1919.	Mart 1919.	April 1919.	Ukupno
Influenza	86	1	114	62	28	3	22	18	334
Malaria	125	10	99	63	49	17	23	16	402
Tifus	-	-	-	12	4	12	48	78	154
Pneumonija, bronhitis i tuberkuloza	69	14	87	81	50	62	85	52	500
Hirurški	102	3	44	42	39	55	48	37	370
Ostali	68	6	202	139	154	73	103	83	828
Ukupno	450	34	546	399	324	222	329	284	2588

obmotavano kožom sveže odranog zeca. Primarna obrada rana obavljana je uz mnogo teškoća, u anesteziji hloroformom, jer su lekarke bile prinuđene da zemlju i ostalo dubre iščekavaju pomoću četke za hirurško pranje ruku!

Priča o ženama lekarima, medicinskim sestrama Australije i Novog Zelanda i ostalom osoblju jedinice „Amerika“ bolnice žena Škotske, ne bi bila potpuna ako se ne bi pomenula imena i anesteziologa dr Majre Mekensi, dr Mejb Blejk i dr Ferguson, asistentkinja prilikom izvođenja najtežih i najkomplikovanijih hirurških intervencija, za koje i sama dr Izabel Emsli nije verovala da će joj ikad pasti u deo. Valjalo bi pomenuti i imena gospode Grin, upravnice jedinice, gospodice Saunders, energične glavne sestre, gospodice Barker, sanitarnog oficira, koja je u vranjskoj kasarni moralna da improvizuje sistem za odlaganje otpadnog materijala i nadgleda čišćenje bunara, kao i snabdevanje vodom.

U poznu zimu 1919. godine pripadnice misija žene Škotske, koje su radile u Beogradu i širom Srbije, pomišljale su i na demobilizaciju, da bi najzad, posle toliko godina, nastavile svoj privatni život koji je tako grubo prekinut izbijanjem Velikog rata. Međutim, dr Izabel Emsli i njen tim odlučili su da ostanu u Vranju i dovrše započeti posao. I medicinska sestra Agnes Erl rešila je da ostane u Vranju. Umrla je tokom epidemije pegavog tifusa koja je dostigla kulminaciju tokom marta i aprila 1919. godine, negujući bolesne vojnike i građane Vranja. Umrla je od septičke pneumonije. Previjajući gangrenoznu nogu bolesnika od pegavca zadobila je posekotinu, što je rezultiralo septikemijom i zapaljenjem pluća<sup>12</sup>. Bolnica je izgubila jednu od najsvesnijih i najpožrtvovnijih sestara, divnih plavih očiju i blagog karaktera. Njena je velika zasluga što je „američka“ jedinica stekla veliki ugled i poverenje naroda ovoga kraja Srbije. Na malo bolničko groblje, na njenu sahranu došlo je na hiljade ljudi da joj oda poslednju počast. „Konačno je došlo proleće i meki dašak vetra

Želje Izabel Emsli nisu se ostvarile. Tražila je od Komiteta Bolnica žena Škotske u Edinburgu da se u Vranju formira trajna bolnica, jer je predviđala da tek predstoje ogroman medicinski posao, pre svega zbog zaostalosti u zdravstvenoj kulturi naroda ovoga kraja. Takođe, zalagala se da se otvorи škola za medicinske sestre i da se tako širi znanje o stručnoj medicinskoj nezi bolesnika širom zemlje. Ali, te ideje nisu našle na razumevanje nadležnih u Britaniji. Pre nego što će napustiti Vranje i definitivno završiti svoju misiju, na incijativu dr Emsli, gotovo cela bolnica (sa opremom, posteljama, operacionom salom, hirurškim instrumentima, kuhinjom, laboratorijom itd.) poklonjena je Vranju, kako bi se od toga obrazovalo jezgro buduće vranjske okružne bolnice. Ostavljeno je pedeset postelja. Slično su organizovani i stacionari u Vranjskoj Banji, Vladičinom Hanu i Surdulici. Njima je „Amerika“ ostavila po dvadeset kreveta<sup>3</sup>. Odlazeći iz Vranja, dr Emsli učinila je tako još jedan izuzetan gest, čime je postavila temelje razvoju zdravstvene zaštite ovog ratom opustošenog balkanskog prostora, u vreme kada je uveliko vladala opšta beda i siromaštvo.

### Zaključak

Ovom pričom o ženama lekarima i medicinskim sestrama iz Australije koje su pomogle srpskoj vojsci na Solunskom frontu 1916. i kasnije u Vranju 1918–1919. godine, želeli smo da osvetlimo do sada često zanemarivane i zaboravljene istorijske činjenice.

Srpsko lekarsko društvo u okviru programa „Srbija ne zaboravlja“ i obeležavanja značajnih događaja iz naše prošlosti, u saradnji sa ambasadom Australije, postaviće spomen-ploču na zgradi SLD i na taj način trajno obeležiti uspomenu na učešće žena lekara i medicinskih sestara iz Australije i Novog Zelanda i njihova dela u toku bitke za Kajmakčalan.

## LITERATURA

1. *Mc Laren ES.* History of the Scottish Women's Hospitals. London: Hodder and Stoughton; 1919.
2. *Franklin SM.* Six month with the Serbs. Sidney: Manuscript in the Mitchel Library Glasgow: Mitchel Library; 1919.
3. *Hutton EI.* Memories of a Doctor in War and Peace. London: Heineman; 1960.
4. *Laurence M.* A Biography of Elsie Inglis. London: Michael Josef; 1974.
5. *Gokbriest H.* Miles in Macedonia. Sidney: Quadrant; 1982.
6. *De Vries S.* Great Australian Women. Sidney: Harper Collins Publications; 2000.
7. *Vuković Ž.* Australian women at the Salonika front. Belgrade: Institut za istoriju SANU; 1987. (Serbian)
8. *Vuković Ž.* Allied medical missions in Serbia in 1915. Belgrade: Plato; 2004. (Serbian)
9. *Antić V.* The Hospital in Vranje. Vranje: Vrangske knjige; 2003.
10. *Hutton EI.* With a Women's Unit in Serbia, Salonika and Sebastopol. London: Williams and Norgate; 1927.

Rad je primljen 21. IX 2007.



## Ruski lekari u Srbiji i Crnoj Gori

**Urednik: prof. dr Stevan Litvinjenko**

**Izdavač: Srpsko lekarsko društvo, Beograd; 2007.**

Jedna od najvažnijih monografija u izdanju Srpskog lekarskog društva u 2007. godini je studija o ruskim lekarima i njihovom radu u Srbiji i Crnoj Gori u periodu između dva svetska rata, autora prof. dr Stevana Litvinjenka.

Profesor dr Stevan Litvinjenko, poznati epidemiolog i istoričar medicine, učestvovao je u eradicaciji peganca, maliarije i organizaciji suzbijanja i gašenja epidemije velikih boinja – variola vere 1972. godine (kao načelnik štaba). U svojstvu eksperta Svetske zdravstvene organizacije radio je na organizaciji epidemiološke službe i suzbijanju maliarije u Iraku i Pakistanu.

Dr Litvinjenko, i sam poreklom Rus, prihvatio se teškog posla da u poznim godinama (rođen 1922. godine), posle penzionisanja, okonča dugogodišnja istraživanja o ruskim lekarima i njihovom doprinosu našoj zdravstvenoj službi posle Prvog svetskog rata u kome je Srbija izgubila skoro polovinu svojih lekara.

Autor, u knjizi od oko dvesta strana, u uvodu i prva dva poglavlja izlaže o početku i toku proširivanja dugogodišnjih veza Srbije i Rusije i u oblasti zdravstva. Taj začetak vezuje za pismo Karadorda 1806. godine upućeno ruskom komandantu Dunavske armije, generalu Mihelsonu u kome, između ostalog, ističe potrebu za lekarima i sanitetskim materijalom. U knjizi slede podaci o misijama ruskih lekara u XIX i početkom XX veka u srpsko-turskim ratovima, balkanskim ratovima i Prvom svetskom ratu.

Na veoma koncizan način, u knjizi se nižu podaci o pomoći lekara i drugih stručnjaka zdravstvene struke da bi autor u težišnom, centralnom delu studije, prikazao „Sopstvena istraživanja“, na oko 84 strane, iza čega sledi „Biografski imenik ruskih lekara emigranata“ kao veoma značajan deo sadržaja (na oko 65 strana) u kojem su po azbučnom redu dati biografski podaci za 435 lekara.

Na oko 150 strana knjige dr Litvinjenko predstavlja svoje istraživanje i precizne rezultate do kojih je došao. Sledi literatura sa 125 referenci.

Nije bez značaja lista lekara koji su završili studije na Medicinskom fakultetu u Beogradu od 1926. do 1950. godine sa 202 imena lekara rođenih u Rusiji, a koji su diplomirali kod nas.

Tekst je prožet fotografijama, fotodokumentima i tabelama (preko 50), što čini izvanrednu kompoziciju za čitaoce – čitljivu knjigu, a osim toga predstavlja i uverljivu dokumentovanost.

Podaci izraženi brojkama najubedljivije pokazuju šta je značio dolazak ruskih lekara posle 1920. godine. Južno od Save i Dunava više od polovine lekara bili su Rusi, dve trećine na Kosmetu i tri četvrtine u Crnoj Gori. Ako bi se na karti Srbije označila mesta u kojima su radili ruski lekari videlo bi se jasno da su bili raspoređeni po celoj teritoriji države. Rad ruskih lekara bio je značajan i za vojni sanitet u kome je bilo angažovano 46 ruskih lekara po ugovoru („kontraktualni“), a pojedinci, počev od 1924. godine, pošto su postali državljanji Kraljevine SHS, primani su u vojnu službu kao aktivni sanitetski oficiri.

Još jedan kvalitet bio je značajan, a to je starosna struktura. Ruski lekari većinom su bili između 40 i 50 godina života – sa iskustvom i stručnom zrelošću, a dovoljno mladi da imaju energije da se uključe u rešavanje teškog stanja narodnog zdravlja posle ratnih katastrofa.

Našoj medicinskoj javnosti relativno je malo poznat doprinos ruskih lekara našoj zdravstvenoj službi i medicinskoj nauci po dolasku u Srbiju posle Oktobarske revolucije. Ipak, ima još dosta živih ljudi koji su za svoje lekare imali Ruse, a u literaturi se često sreću imena istaknutih profesora kao što su Ignjatovski, Černozubov i Ramzin.

Ruski emigranti bili su prihvaćeni ne samo od države, nego i od srpskog naroda, jer su sačuvali mnoge živote i doprineli da se stradanja iz prethodnih ratova zaustave i naš narod povrati snagu i sposobnost za život i dalji razvoj.

Zasluga autora ovog dela je što nas sve zajedno podseća na veliki doprinos ruskih lekara našoj medicini, čuvajući od zaborava njihovu plemenitost, požrtvovanost i napore u očuvanja zdravlja stanovništva Srbije između dva svetska rata.

Prim. dr Branislav Popović

## UPUTSTVO AUTORIMA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Priprema rada

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

#### 1. Naslovna strana

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

b) Ispisuju se puna imena i prezimena autora.

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

#### 2. Apstrakt i ključne reči

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

#### 3. Tekst članka

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

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

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

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

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

#### Literatura

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

#### Primeri oblike referenci:

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

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

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

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

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

#### Tabele

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

#### Ilustracije

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

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

#### Skraćenice i simboli

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

**Detaljno uputstvo može se dobiti u redakciji.**

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

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

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

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

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

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

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

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

### Preparation of manuscript

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

#### 1. Title page

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

#### 2. Abstract and key words

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

#### 3. Text

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

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

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

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

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

### References

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

Examples of references:

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

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

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

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

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

### Tables

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

### Illustrations

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

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

### Abbreviations and symbols

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

## VOJNOSANITETSKI PREGLED

VOJNOMEDICINSKA AKADEMIIA

Crnotravska 17, 11040 Beograd, Srbija

Tel/Fax: +381 11 2669689

vmain1@eunet.yu

vmain2@eunet.yu



Časopis „Vojnosanitetski pregled“ izlazi godišnje u 12 brojeva.

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

## PRIJAVA ZA PRETPLATU NA ČASOPIS „VOJNOSANITETSKI PREGLED“

Ime i prezime ili naziv ustanove
Jedinstveni matični broj građana
Poreski identifikacioni broj (PIB)
za ustanove
Mesto
Ulica i broj
Telefon / telefaks

Preplata na časopis „Vojnosanitetski pregled“ (zaokružiti):

- Lično. Dokaz o preplati dostavljam uz ovu prijavu.
- Za pripadnike MO i Vojske Srbije: Dajem saglasnost da se prilikom isplate plata u Računovodstvenom centru MO iz mojih prinadležnosti obustavlja iznos mesečne rate (preplate).
- Vrmanom po priјему profakture.

Ime i prezime ili naziv ustanove	6 000 dinara (100 €)
Jedinstveni matični broj građana	
Poreski identifikacioni broj (PIB)	
za ustanove	
Mesto	
Ulica i broj	
Telefon / telefaks	

Prijava na časopis „Vojnosanitetski pregled“ (zaokružiti):

Datum	Popis
-------	-------

