

ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

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

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

ИЗДАВАЧ

Управа за здравство Сектора за материјалне ресурсе МО Србије

ИЗДАВАЧКИ САВЕТ

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

УРЕЂИВАЧКИ САВЕТ

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

МЕЂУНАРОДНИ УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

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

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

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

Уредници:

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

Технички секретар уређивачког одбора
др Маја Марковић

РЕДАКЦИЈА

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

Технички уредник: Милан Перовановић

Редактор за српски и енглески језик:

Драгана Мучибабић, проф.

Коректор: Љиљана Николић

Компјутерско-графичка обрада:

Светлана Стајић, Весна Тотић, Јелена Васил



Адреса редакције: Војномедицинска академија, Институт за научне информације, Црнобравска 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: vmainil@EUnet.yu (главни и одговорни уредник) и vmaini@hotmail.com (редакција).

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

Часопис излази дванаест пута годишње. Претплате: жиро рачун код Управе за јавна плаћања у Београду бр. 840-941621-02 – ВМА (за Војносанитетски преглед), ПИБ 102116082, или на девизни рачун код Народне банке број: 54104-ознака валуте-549. Годишња претплата: 4 000 динара за грађане Србије, 8 000 динара за установе из Србије и 150 € (у динарској противвредности на дан уплате) за претплатнике из иностранства. Копију уплатнице доставити на горњу адресу.

VOJNOSANITETSKI PREGLED

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

PUBLISHER

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

PUBLISHER'S ADVISORY BOARD

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

EDITOR'S ADVISORY BOARD

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

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

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

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Prof. **Silva Dobrić**, BPharm, PhD

Co-editors:

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

Editorial staff

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

Technical editor

Milan Perovanović

Proofreading

Ljiljana Nikolić

Technical editing

Svetlana Stajić, Vesna Totić, Jelena Vasilj



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

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

The Journal is published monthly. Subscription: account with Uprava za javna plaćanja in Belgrade. Giro Account No. 840-941621-02 – VMA (za *Vojnosanitetski pregled*), PIB 102116082 to the foreign currency account with Narodna banka No: 54104-currency-549. Subscription prices per year: individuals 4 000.00 Din, and institutions 8 000,00 Din in Serbia, and foreign subscribers 150€.



SADRŽAJ / CONTENTS

PRETHODNO SAOPŠTENJE / PRELIMINARY REPORT

Ivica Stančić, Ljiljana Tihaček Šojić, Aleksandra Jelenković

Srpska verzija indeksa „Oral Health Impact Profile” (OHIP-14) u sklopu merenja kvaliteta života bolesnika starijeg životnog doba

Adaptation of Oral Health Impact Profile (OHIP-14) index for measuring impact of oral health on quality of life in elderly to Serbian language 511

ORIGINALNI ČLANCI / ORIGINAL ARTICLES

Ivica Medenica, Aleksandar Radunović, Dragan Madžarac, Miodrag Zorić, Dubravko Bokonjić, Bratislav Stojković

Artroskopski nalaz ramenog zgloba nakon iščašenja

Arthroscopic findings after shoulder dislocation 517

Biljana Miljković-Selimović, Tatjana Babić, Branislava Kocić, Ljiljana Ristić

Antimicrobial susceptibility profiles of thermophilic campylobacters isolated from patients in the town of Niš

Profil osetljivosti termofilnih kampilobaktera izolovanih kod obolelih u Nišu 522

Zorana Vukašinović Bokun, Radojka Bokun, Željka Tatomirović

Određivanje citološkog stepena diferencijacije infiltrativnog duktusnog karcinoma dojke u otiscima biopsije

Determination of infiltrative ductal breast carcinoma differentiation grade in biopsy imprints 527

Janko Janković, Isidora Ratkov, Sandra Šipetić, Jelena Marinković, Jadranka Maksimović

Umiranje od raka jednjaka u beogradskoj populaciji u periodu od 1989. do 2006. godine

Oesophageal-cancer-derived death in the population of Belgrade in a period 1989–2006 534

Vladimir Pažin, Svetlana Dragojević, Željko Miković, Milan Đukić, Snežana Rakić, Jelena Marinković, Dejan Filimonović, Barbara Damjanović-Pažin

The value of sentinel lymphadenectomy in radical operative treatment of cervical cancer

Značaj sentinel limfadenektomije kod radikalnog hirurškog lečenja karcinoma cerviksa 539

Stevo Matijević, Zoran Lazić, Nada Kuljić-Kapulica, Zorka Nonković

Empirical antimicrobial therapy of acute dentoalveolar abscess

Empirijska antimikrobna terapija za akutni dentoalveolarni apsces 544

Snežana Pešić, Vladimir Jakovljević, Dejan Čubrilo, Vladimir Živković, Vladimir Jorga, Vujadin Mujović, Biljana Stojimirović

Evaluacija oksidativnog statusa kod vrhunskih sportista-karatista u procesu treninga

Oxidative status evaluation in elite karate athletes during training process 551

Slobodan M. Janković, Marina Kostić, Marija Radosavljević, Danka Tešić, Nataša Stefanović-Stoimenov, Ivan Stevanović, Slađana Raković, Jelena Aleksić, Marko Folić, Aleksandra Aleksić, Ivana Mihajlović, Nenad Biorac, Jelena Borlja, Radosava Vučković

Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on data from a Balkan country in socioeconomic transition

Analiza troškova/kliničkog efekta četiri imunomodulatorne terapije relapsno-remitirajuće multiple skleroze: Markovljev model baziran na podacima iz države na Balkanu koja je u socioekonomskoj tranziciji..... 556

Uroš Zoranović, Miodrag Jevtić, Milan Jovanović, Dragan Pucar, Milica Čizmić

Komparativna analiza perfuzije tkiva donjih ekstremiteta metodom perfuzione scintigrafije nakon hiperbarične oksigenacije i lumbalne simpatektomije

Comparative analysis of lower extremities tissue perfusion by the use of perfusion scintigraphy method after hyperbaric oxygenation and lumbar sympathectomy..... 563

Olivera Tarabar, Ljiljana Tukić, Dragana Stamatović, Bela Balint, Marija Elez, Gordana Ostojić, Željka Tatomirović, Slobodan Marjanović

Autologa transplantacija matičnih ćelija hematopoeze u lečenju Hodgkinove bolesti

Autologous stem cell transplantation in the treatment of Hodgkin's disease..... 571

SEMINAR PRAKTIČNOG LEKARA/PRACTICAL ADVICE FOR PHYSICIANS

Vujica Marković, Ivan Marjanović, Vera Krstić, Dragana Kovačević, Nada Radović, Alisa Gvojić, Svetlana Jovanović

Najčešće greške u merenju intraokularnog pritiska

Most common mistakes in measuring intraocular pressure..... 577

KAZUISTIKA / CASE REPORTS

Aleksandar Perić, Nenad Baletić, Snežana Cerović, Biserka Vukomanović-Durđević

Middle turbinate angiofibroma in an elderly woman

Angiofibrom srednje nosne školjke kod starije žene..... 583

ISTORIJA EDICINE / HISTORY OF MEDICINE

Aleksandar S. Nedok

Ruska sanitetska pomoć Srbiji u njenim oslobodilačkim i odbrambenim ratovima XIX i ranog XX veka (1804–1917. godine)

Russian medical help during liberation and defence wars of Serbia in XIX and early XX century (1804–1917)..... 587

PRIKAZ KNJIGE / BOOK REVIEW..... 597

IN MEMORIAM..... 599

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS..... 601



Nikolaj Vasiljevič Sklifasovski (1836–1904), ruski hirurg i fiziolog, učenik čuvenog Pirogova, jednog od najvećih ratnih hirurga uopšte, bio je među brojnim ruskim lekarima koji su pomagali srpskoj vojsci Prvog srpsko-turskog rata 1876. godine (vidi str. 587–596).

Nikolai Vasilyevič Sklifosovsky (1836–1904), Russian surgeon and physiologist, a student of the famous Pirogov, one of the greatest war surgeons ever, was among numerous Russian physicians who helped Serbian Army during the First Serbian-Turkish war in 1876 (see pages 587–596).



Srpska verzija indeksa „Oral Health Impact Profile” (OHIP-14) u sklopu merenja kvaliteta života bolesnika starijeg životnog doba

Adaptation of Oral Health Impact Profile (OHIP-14) index for measuring impact of oral health on quality of life in elderly to Serbian language

Ivica Stančić, Ljiljana Tiháček Šojić, Aleksandra Jelenković

Stomatološki fakultet, Klinika za stomatološku protetiku, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Korišćenje indeksa koji mere uticaj stanja oralnog zdravlja na kvalitet života predstavlja sve više neophodnost u stomatološkoj praksi jer se na osnovu informacija dobijenih iz njih utvrđuju potrebe za tretmanom, donosi odluku o vrsti stomatološkog tretmana i vrši procena uspešnosti primenjenih terapijskih procedura. Cilj rada bio je da se indeks *Oral Health Impact Profile-14* (OHIP-14) prevede na srpski jezik uz proveru pouzdanosti u praksi kao početak njegove verifikacije na srpskom govornom području. **Metode.** Indeks OHIP-14 preveden je na srpski jezik, a razumljivost učinjenog prevoda za prosečnog ispitanika starijeg životnog doba testirana je na grupi od 30 nosioca totalnih ili parcijalnih proteza starijih od 65 godina. Ispitanici nisu samostalno popunjavali upitnik, već su im pitanja postavljena usmeno. Po potrebi, bila su data dodatna objašnjenja, pri čemu se izbegavalo nametanje odgovora ispitanika. **Rezultati.** Analizirajući dobijene odgovore i potrebu za dodatnim objašnjenjima pojedinih pitanja, ustanovljeno je da pitanje pod rednim broje 5 iz indeksa OHIP-14 "Have you been self-conscious because of your mouth or dentures?" (srp. prev. "Da li ste bili samosvesni usled problema sa Vašim ustima ili protezama?") nije moguće adekvatno prevesti na srpski jezik jer je, čak, kod 28 (93,3%) ispitanika ovo pitanje bilo nerazumljivo, uprkos dodatnim objašnjenjima. Ostala pitanja ispitanici su dobro razumeli i na osnovu njihovih odgovora bilo je moguće odrediti broj poena za određenu tegobu. Tako npr. njih 13 (43%) negiralo je tegobe psihosocijalne prirode ili se izjasnilo da im se takve tegobe retko javljaju, dok je 60% potvrdno odgovorilo na pitanje "Da li ste osetili da Vam je život generalno manje zadovoljavajući zbog problema sa zubima i protezama?", što ukazuje na značajan uticaj stanja oralnog zdravlja na kvalitet života. **Zaključak.** Indeks OHIP-14 pruža korisne i pouzdane informacije o kvalitetu života osoba koje nose proteze i poželjno ga je koristiti u praksi. Pitanje pod rednim brojem 5, zbog nerazumljivosti, izostavljeno je iz konačne verzije upitnika prevedenog na srpski jezik. Međutim, potrebno je izvršiti proveru njegove validnosti na većem broju ispitanika, ali i uvesti još neki indeks na srpsko govorno područje kako bi se moglo izvršiti poređenje i dati preporuke za najpogodniji takav indeks na srpskom jeziku za osobe starijeg životnog doba.

Cljučne reči:

usta, zdravlje; zubna proteza; upitnici; srbija; kvalitet života.

Abstract

Background/Aim. There is an evidence of increasing necessity to use indices for measuring impact of oral health on the elderly life quality for the purposes of the state-of-the-art clinical dental practice. It is at least because data obtained in that way suggest whether a treatment is required, help in deciding upon a kind of dental treatment, as well as in evaluating the extent of success of the applied therapeutical procedures. The aim of the study was to translate into Serbian the Oral Health Impact Profile-14 (OHIP-14) index and to assess its validity in practice as its initial verification in the Serbian speaking areas. **Methods.** The OHIP-14 index was translated into Serbian and check-up of its easy-to-understand done in a group of 30 common elderly (above 65 years of age) with a total or partial prosthetic restoration. The study individuals did not fill in a questionnaire by themselves, instead the questions were put orally. If needed, additional explanations were given with no any suggesting a possible answer. **Results.** Considering the given answers and the shown need for additional explanations to some questions indicated that the question number 5 in the OHIP-14, namely "Have you been self-conscious because of your mouth or dentures?" (Serbian, „Da li ste bili samosvesni usled problema sa Vašim ustima i protezama?") cannot be adequately translated into Serbian because even 28 (93.3%) of the tested individuals were not able to understand it inspite the given explanations. Other questions were well understood, thus allowing to use the answers to them as score for a certain discomfort. Of all the tested, 13 (43%) denied any psychosocial disorders or experienced them only rarely, while 60% of the tested answered affirmately to the question "Do you consider your life generally less satisfactory due to the problems induced by teeth and dentures?" pointing out a significant impact of oral health condition on the quality of life. **Conclusion.** The OHIP-14 index renders valuable and dependable data on the quality of life of elderly with dentures, thus it is favorable to use it in practice. Due to difficulties in understanding the question number 5, however, it was ommited off the final Serbian language version. Anyhow, its validity in a more numerous test group should be evaluated, as well as other indices introduced into Serbian speaking area to let a comparison made and the most suitable questionnaire used.

Key words:

oral health; dentures; questionnaires; yugoslavia; quality of life.

Uvod

U cilju ostvarivanja adekvatne stomatoprotetske rehabilitacije poslednjih 20 godina velika pažnja usmerava se na lični stav i zadovoljstvo bolesnika, odnosno na pojedinačni psihosocijalni odgovor vezan za gubitak i rehabilitaciju oralnih funkcija. Ideja o direktnom uključivanju informacija iz psihosocijalne sfere bolesnika na odluku o tretmanu proistekla je iz širokog kritikovanja korišćenja isključivo kliničkih parametara u evaluaciji oralnog zdravlja. Takav pristup ne uspeva da uključi funkcijske i psihosocijalne aspekte zdravlja i ne prezentuje adekvatno zdravstveni status, funkciju i potrebe individue¹⁻³. To je dovelo do razvoja ispitivanja koja uključuju merenje kvaliteta života vezano za oralne parametre (*oral health related quality of life*), čiji je cilj da pruže informacije o uticaju stanja usne duplje čoveka na kvalitet njegovog života.

Stanje oralnog zdravlja umnogome utiče na fizičko i psihološko stanje, odnosno na kvalitet života, od toga kako čovek izgleda, govori, žvače, oseća hranu, u kojoj meri se socijalizuje i kakvo mu je mišljenje o samom sebi^{4,5}. Kada su u pitanju bolesnici starijeg doba, situacija se još više pogoršava. Ova populacija, koju sačinjavaju osobe preko 65 godina starosti, ima svoje specifične potrebe i prioritete i stoga im se, u postavljanju indikacija, ne sme pristupati rutinski.

Poznato je da gubitak zuba ugrožava osnovne funkcije stomatognatog sistema kao što su žvakanje, gutanje, govor, mimika itd. Međutim, i rehabilitacija izgubljenih zuba protezama može izazvati različite reakcije, od privremenog gubitka težine usled izbegavanja hrane, pa do depresije i gubitka socijalnih kontakata⁶. Osnovna činjenica koju treba imati na umu jeste da se za populaciju starih osoba maksimalna korist od protetskog tretmana ne postiže na isti način kao kod mlađih. Drugim rečima, ono što bi mlađem bolesniku donelo maksimalni estetski učinak i komfor, ne znači da bi i starijem bolesniku, i obrnuto.

Cohen i Jago su još pre 35 godina počeli sa ispitivanjem psihosocijalnog aspekta oralnog zdravlja. Slična ispitivanja 80-tih i 90-tih godina nastavili su i mnogi drugi autori, koji su postavili osnove ovog naučnog područja i definisali osnovne pojmove^{4,7,8}.

Oral quality of life (OQOL) definiše se kao multidimenzionalna procena oralnog funkcionisanja u cilju sagledavanja stanja oralnog zdravlja, potrebe za tretmanom i rezultata stomatološkog tretmana kod bolesnika starijeg životnog doba⁹. Gift i sar.¹⁰ predložili su koncept oralnog kvaliteta života, odnosno uticaja koji ostvaruje stanje oralnog zdravlja na kvalitet života i podrazumeva sledeće pretpostavke: odsustvo potencijalno letalnih oboljenja i stanja, odsustvo invaliditeta, oštećenja čula i bolova, odgovarajuću funkciju u vezi sa žvakanjem, gutanjem i odsustvo nelagodnosti i bola u regionu usne duplje, socijalno funkcionisanje u odnosu na izvođenje očekivanih uloga u društvu, doživljaj dobrog oralnog zdravlja, zadovoljstvo oralnim zdravljem i odsustvo socijalnog ili kulturnog aspekta života usled lošeg oralnog statusa.

Od početka ispitivanja uticaja stanja oralnog zdravlja na kvalitet života mnogo instrumenata je razvijeno i testirano radi dobijanja adekvatnog i pouzdanog upitnika koji se može koristiti u svakodnevnoj praksi. Postoji ukupno 20 identifikovanih i klinički verifikovanih indeksa koji mere uticaj stanja oralnog zdravlja na kvalitet života¹. Svi indeksi su na engleskom jeziku u originalnoj verziji, a samo je 10 prevedeno na druge jezike^{1,2}. Noviji radovi govore da su najpouzdaniji i najčešće korišćeni upitnici koji mere uticaj stanja oralnog zdravlja na kvalitet života sledeći: *General Oral Health Assessment Index* – GOHAI (preveden na kineski, francuski, švedski, malajski i japanski); *Subjective Oral Health Status Indicators* – SOHSI (preveden na kineski); *Oral Health Impact Profile-49* – OHIP-49 (preveden na kineski, švedski, mađarski, korejski, hrvatski i slovenački); *Dental Impact on Daily Living* – DIDL (preveden na arapski i švedski); *Oral Health Impact Profile-14* – OHIP-14 (preveden na portugalski, hebrejski, japanski, nemački, finski, hrvatski i slovenački); *Oral Impact on Daily Performances* – OIDP (preveden na grčki, tajlandski, norveški, švedski i tanzanijski); *UK Oral Health-related Quality of Life Measure* – OHQoL-UK (preveden na portugalski i arapski); *Quality of life scale for denture wearers* – QOLD (preveden na japanski)^{1,8}.

Indeksi koji se preporučuju za ispitivanje kvaliteta života kod starijih bolesnika su GOHAI, SOSHI, OHIP-49, DIDL, OHIP-14, OIDP i OHIP-G^{1,11,12}.

Broj indeksa svakodnevno se uvećava i verifikuje na osnovu kliničkih provera. Jezička barijera otežava ovaj postupak, pa je neophodno pažljivo prevesti upitnike tako da budu prilagođeni datom jeziku, ali i kulturološkim osobinama populacije, kako bi bili razumljivi i lako primenjivi. Uvećanje broja indeksa otvara nova pitanja: da li neki indeks ima prednost kod određene populacije u odnosu na ostale; da li su svi indeksi koji se široko primenjuju podjednako validni i pouzdani. Da bi se na ova pitanja odgovorilo sa tačnošću potrebno je sprovesti istraživanja sa više indeksa u istoj populaciji i izvršiti poređenja. U našoj zemlji do sada nisu izvršena ispitivanja u kojima su korišćeni ovi i slični indeksi. Prvi prevod i klinička provera izvršena je indeksom *Oral Health Impact Profile* (OHIP-14). To je indeks koji meri bolesnikovu percepciju uticaja stanja oralnog zdravlja na socijalnu sferu i kvalitet života uopšte. Autori indeksa su Adulyanon i Sheiham⁴. Originalna verzija sastoji se od 49 pitanja (OHIP-49), ali se uglavnom koristi skraćena verzija od 14 pitanja. Postoje dve verzije skraćene forme. Prvu je predstavio Slade¹³ 1997. godine, a drugu Locker i Allen⁴ 2002. godine.

Cilj ovog rada bio je da se indeks OHIP-14 prevede na srpski jezik i proveri njegova pouzdanost u praksi i time verifikuje na našem području.

Metode

Indeks OHIP-14 (Tabela 1) preveo je na srpski jezik stručni prevodilac za engleski jezik u saradnji sa autorom rada. Prva verzija OHIP na srpskom imala je 14 pitanja kao i original na engleskom (Tabela 2).

Tabela 1.

Oral Health Impact Profile (OHIP-14)¹⁷

1. Have you had trouble pronouncing any words because of problems with your mouth or dentures?
2. Have you felt that your sense of taste has worsened because of problems with your mouth or dentures?
3. Have you had painful aching in your mouth?
4. Have you found it uncomfortable to eat any foods because of problems with your mouth or dentures?
5. Have you been self-conscious because of your mouth or dentures?
6. Have you felt tense because of problems with your mouth or dentures?
7. Has your diet been unsatisfactory because of problems with your mouth or dentures?
8. Have you had to interrupt meals because of problems with your mouth or dentures?
9. Have you found it difficult to relax because of problems with your mouth or dentures?
10. Have you been a bit embarrassed because of problems with your mouth or dentures?
11. Have you been a bit irritable with other people because of problems with your mouth or dentures?
12. Have you had difficulty doing your usual jobs because of problems with your mouth or dentures?
13. Have you felt that life in general was less satisfying because of problems with your mouth or dentures?
14. Have you been totally unable to function because of problems with your mouth or dentures?

Tabela 2.

Srpska verzija OHIP-14 indeksa

1. Da li ste imali problema pri izgovoru pojedinih reči zbog problema sa ustima i protezama?
2. Da li ste osetili da Vam se čulo ukusa promenilo zbog problema sa ustima i protezama?
3. Da li ste osetili ikada jako bolno probadanje u ustima zbog problema sa ustima i protezama?
4. Da li Vam je neugodno da jedete određenu hranu zbog problema sa ustima i protezama?
5. Da li ste bili samosvesni zbog problema sa Vašim zubima i protezama?*
6. Da li ste osećali nervozu zbog problema sa ustima i protezama?
7. Da li se vaš dijetetski režim promenio zbog problema sa ustima i protezama?
8. Da li ste morali da prekidate obroke zbog problema sa ustima i protezama?
9. Da li se teško relaksirate zbog problema sa ustima i protezama?
10. Da li ste nekada bili pomalo osramoćeni zbog problema sa ustima i protezama?
11. Da li se nekad osećate iritirano drugim ljudima ili okolinom zbog problema sa ustima i protezama?
12. Da li Vam problemi sa ustima i protezama ometaju dnevno poslovanje?
13. Da li ste osetili da Vam je život generalno manje zadovoljavajući zbog problema sa ustima i protezama?
14. Da li ste bili potpuno onemogućeni da funkcionišete zbog problema sa ustima i protezama?

*u konačnoj verziji OHIP-14 indeksa na srpskom jeziku ovo pitanje je izostavljeno

Generalno, upitnik se može podeliti na deo koji se tiče oralnog funkcionisanja, odnosno tegoba koje bolesnik ima u obavljanju osnovnih oralnih funkcija, kao što su teškoće sa žvakanjem, otežan govor, prisustvo bolova, sužen izbor hrane, i na deo koji se odnosi na njegov psihički odgovor na te tegobe i socijalne posledice istih. Svaki odgovor boduje se od 0 do 4, u zavisnosti od toga u kojoj je meri bolesnik pogođen datom tegobom prema sopstvenoj proceni (uopšte ne – 0, retko – 1, često – 2, veoma često – 3, konstantno – 4). Maksimalni skor je 52 poena. Što je skor veći, to je veći negativni uticaj oralnog stanja na kvalitet života.

U Klinici za stomatološku protetiku Stomatološkog fakulteta u Beogradu sprovedena je pilot studija korišćenjem indeksa OHIP-14 da bi se utvrdilo da li je prevod razumljiv

prosečnom čoveku starijeg doba. Izabrano je 30 ispitanika, koji su ispunjavali kriterijum da imaju preko 65 godina starosti i da su nosioci proteza (totalnih ili parcijalnih). Ispitanici nisu samostalno popunjavali upitnik, već su im pitanja postavljana usmeno, a neretko se moralo dodatno objasniti šta pitanje znači. Pri tome, izbegavalo se sugerisanje odgovora bolesniku.

Rezultati

Na osnovu pilot studije utvrđeno je da pitanje pod brojem 5 (*Have you been self-conscious because of your mouth or dentures?*) nije moguće adekvatno prevesti na srpski jezik. Naime, doslovan prevod (Da li ste bili samosvesni usled pro-

blema sa vašim ustima i protezama?) odnosi se na kombinaciju razmišljanja o sopstvenim problemima sa oralnim zdravljem i eventualno gubitka samopoštovanja usled istih. Međutim, čak 28 bolesnika iz pilot studije (93,3%) nisu razumeli ni šire objašnjenje datog pitanja, pa je, uglavnom, ovo pitanje ostajalo bez odgovora. To je rezultiralo izostavljanjem ovog pitanja iz srpske verzije upitnika, jer bi svaka dalja preformulacija pitanja predstavljala potpuno menjanje njegovog smisla. Takođe, postoji dovoljan broj prevedenih pitanja iz psihosocijalne sfere koja su se pokazala kao razumljiva prosečnom bolesniku starijeg doba, kao što su: Da li se teško relaksirate zbog problema sa zubnim nadoknadama? Da li ste nekada bili pomalo osramoćeni zbog problema sa zubnim nadoknadama? Da li se nekad osećate iritirano drugim ljudima ili okolinom zbog problema sa zubnim nadoknadama? itd. Definitivna srpska verzija OHIP upitnika ne sadrži pitanje 5 iz originalne verzije upitnika. Ostala pitanja bolesnici su dobro razumeli, pa na osnovu njihovih odgovora na lak način može se odrediti broj poena za datu tegobu. Takođe, primećeno je da je gotovo polovina ispitanika (13 bolesnika – 43%) negirala tegobe psihosocijalne prirode, ili su se izjasnili da im se takve tegobe „retko“ javljaju. Najmanji broj bolesnika potvrdno je odgovorilo na pitanja „Da li ste osećali nervozu zbog problema sa ustima i protezama?“ „Da li se teško relaksirate zbog problema sa ustima i protezama?“ „Da li ste nekada bili pomalo osramoćeni zbog problema sa ustima i protezama?“ i „Da li vam problemi sa ustima i protezama ometaju svakodnevno dnevno poslovanje?“. Međutim, čak 60% bolesnika potvrdno je odgovorilo na pitanje „Da li ste osetili da vam je život generalno manje zadovoljavajući zbog problema sa ustima i protezama?“, što govori o jakom uticaju stanja oralnog zdravlja na kvalitet života. Odsustvo pozitivnih odgovora kod navedenih pitanja iz psihosocijalne sfere tumače se time što nisu navikli da im se takva pitanja postavljaju kod stomatologa, a možda ni sami nisu razmišljali mnogo o tome. Potrebno je da pitanja postavljaju lica obučena za korišćenje ovih upitnika koja će na najbolji mogući način i najpribližnije objasniti smisao pitanja bolesnicima starijeg doba.

Diskusija

Prema inostranim referencama, kliničkom verifikacijom utvrđeno je da je indeks OHIP-14 pogodan za upotrebu na mnogim jezicima, i to po lingvističkoj strukturi veoma različitim: portugalski, hebrejski, japanski, nemački, finski,

hrvatski i slovenački. Svaki prevod pretrpeo je manje ili veće izmene nakon inicijalne kliničke provere¹⁴⁻¹⁷. Te izmene opravdavaju i izbacivanje 5. pitanja u srpskoj verziji. U japanskoj verziji OHIP indeksa na osnovnih 14 pitanja dodato je još 5 radi prilagođavanja duhu japanskog jezika¹⁵. Takođe, u francuskoj verziji GOHAI indeksa, u ispitivanju uticaja stanja oralnog zdravlja na kvalitet života bezubih bolesnika, nije korišćeno 12. pitanje, jer se ono tiče bolesnika sa prirodnim zubima^{7,18}. Sama struktura upitnika dozvoljava ovakve promene, s obzirom da ukupan skor nije od presudnog značaja za validnost testa. Tačnije, insistiranje na istom broju pitanja kao u originalnoj engleskoj verziji može dovesti do neslaganja i gubitka validnosti, jer veće odstupanje od smisla pitanja dovodi do težeg poređenja sa rezultatima inostranih studija. U hrvatskoj verziji OHIP-14 upitnika, pitanje broj 5 je prevedeno kao: Jeste li razmišljali o vašim zubima, ustima, čeljustima ili vašim protetskim radovima?¹⁷. Međutim, ova je jezička interpretacija nije adekvatna originalnom značenju na engleskom jeziku. Takođe, slično objašnjenje je korišćeno i u okviru ispitivanja u ovoj pilot studiji, ali ni ovakav prevod nije naišao na razumevanje kod bolesnika starijeg doba u Srbiji i zbudjivao ih je. Na osnovu navedenih referenci, zaključuje se da nije samo jezička adaptacija presudna u stvaranju dobrog prevoda na maternji jezik. Veoma je bitno poznavati kulturološke karakteristike populacije kao i obrazovni nivo, i dodatno imati u vidu da je namena srpskog prevoda za korišćenje ovog upitnika za bolesnike starijeg doba.

Zaključak

Srpska verzija skraćene forme OHIP indeksa može se koristiti u stomato-protetskom radu sa bolesnicima starijeg doba. Informacije dobijene iz upitnika mogu se koristiti kao pomoć u postavljanju indikacije, utvrđivanju potrebe za tretmanom, proceni stanja oralnog zdravlja i izvedenog protetskog tretmana. Takođe, poželjno je prevesti i koristiti još neki indeks i proveriti njegovu primenljivost u praksi. Na taj način biće moguće napraviti poređenje sa OHIP indeksom i eventualno dati prednost određenom indeksu za srpsko govorno područje, koji će najviše odgovarati našem mentalitetu i kulturološkim karakteristikama.

Nakon pilot studije i korigovanja srpske verzije potrebno je uraditi kliničko istraživanje na većem broju bolesnika koje će definitivno verifikovati upotrebu ovog indeksa na srpskom govornom području.

L I T E R A T U R A

1. *Hebling E, Pereira AC.* Oral health-related quality of life: a critical appraisal of assessment tools used in elderly people. *Gerodontology* 2007; 24(3): 151–61.
2. *Jones JA, Kressin NR, Miller DR, Ormer MB, Garcia RI, Spiro A 3rd.* Comparison of patient-based oral health outcome measures. *Qual Life Res* 2004; 13(5): 975–85.
3. *Rohr-Inglehart M, Bagramian RA.* Oral health-related quality of life. USA. Chicago: Quintessence; 2002.
4. *Adulyanon S, Sheiham A.* Oral impacts on daily performances. In: *Adulyanon S, Sheiham A*, editors. *Measuring Oral Health and Quality of Life*. Chapel Hill: University of North Carolina; 1997. pp. 151–160.
5. *Axelsson G, Helgadóttir S.* Comparison of oral health data from self-administered questionnaire and clinical examination. *Community Dent Oral Epidemiol* 1995; 23(6): 365–8.
6. *Baer ML, Elias SA, Reynolds MA.* The use of psychological measures in predicting patient satisfaction with complete dentures. *Int J Prosthodont* 1992; 5(3): 221–6.
7. *Atchison KA, Dolan TA.* Development of the Geriatric Oral Health Assessment Index. *J Dent Educ* 1990; 54(11): 680–7.

8. *Burke FJ, Wilson NH.* Measuring oral health: an historical view and details of a contemporary oral health index (OHX). *Int Dent J* 1995; 45(6): 358–70.
9. *Bonling A.* Measuring health. A review of quality of life measurement scales. In: *McDowell I, Newell C*, editors. *Measuring health: A guide to rating scales and questionnaires.* Springer Netherlands: Socio Indicators Research; 2000.
10. *Gift HC, Atchison KA.* Oral health, health, and health-related quality of life. *Med Care* 1995; 33(11 Suppl): NS57–77.
11. *Hassel AJ, Rolko C, Koke U, Leisen J, Rammelsberg P.* A German version of the GOHAI. *Community Dent Oral Epidemiol* 2008; 36(1): 34–42.
12. *Naito M, Suzukamo Y, Nakayama T, Hamajima N, Fukubara S.* Linguistic adaptation and validation of the General Oral Health Assessment Index (GOHAI) in an elderly Japanese population. *J Public Health Dent* 2006; 66(4): 273–5.
13. *Slade GD, Spencer AJ.* Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. *Community Dent Health* 1994; 11(1): 3–11.
14. *Hägglin C, Berggren U, Lundgren J.* A Swedish version of the GOHAI index. Psychometric properties and validation. *Swed Dent J* 2005; 29(3): 113–24.
15. *Yamazaki M, Inukai M, Baba K, John MT.* Japanese version of the Oral Health Impact Profile (OHIP-J). *J Oral Rehabil* 2007; 34(3): 159–68.
16. *van der Meulen MJ, John MT, Naeije M, Lobbezoo F.* The Dutch version of the Oral Health Impact Profile (OHIP-NL): Translation, reliability and construct validity. *BMC Oral Health* 2008; 8: 11.
17. *Renner-Sitar K, Petricević N, Celebić A, Marion L.* Psychometric properties of Croatian and Slovenian short form of oral health impact profile questionnaires. *Croat Med J* 2008; 49(4): 536–44.
18. *Tubert-Jeannin S, Riordan PJ, Morel-Papernot A, Porcheray S, Saby-Collet S.* Validation of an oral health quality of life index (GOHAI) in France. *Community Dent Oral Epidemiol* 2003; 31(4): 275–84.
19. *Cornell JE, Saunders MJ, Pannovich ED, Frisch MB.* Oral Health Quality of Life Inventory (OH-QoL). In: *Slade CD*, editor. *Measuring oral health and quality of life.* Chapel Hill: University of North Carolina; 1997. p. 135–50.
20. *John MT, Koepsell TD, Hujoel P, Miglioretti DL, LeResche L, Micheelis W.* Demographic factors, denture status and oral health-related quality of life. *Community Dent Oral Epidemiol* 2004; 32(2): 125–32.
21. *Tsakos G, Marcenes W, Sheiham A.* Cross-cultural differences in oral impacts on daily performance between Greek and British older adults. *Community Dent Health* 2001; 18(4): 209–13.

Rad primljen 24. XII 2008.

Sidata

sertralin

50 mg

28 film tableta
JKL 1 07 2 724

100 mg

28 film tableta
JKL 1 07 2 723

ATC: N06AB06



Sidata indikovano u terapiji

- depresije, uključujući depresiju praćenu simptomima anksioznosti
- opsesivno kompulzivnog poremećaja
- paničnog poremećaja sa ili bez agorafobije
- socijalne fobije
- posttraumatskog stresnog sindroma
- opsesivno kompulzivnog poremećaja kod dece starije od 6 godina

Postoje klinički značajne razlike među antidepresivima koji se najčešće propisuju u pogledu kako njihove efikasnosti, tako i podnošljivosti. Sertralin se nalazi u grupi onih koji pokazuju najbolje rezultate. Rezultati upućuju na sertralin kao lek izbora kada se počinje lečenje umerene ili teške depresivne epizode kod odraslih zbog dobrog odnosa između efikasnosti, podnošljivosti i cene leka.

Hemofarm neuroLogica je grupa preparata objedinjena tako da lekaru olakšava izbor adekvatne terapije neuroloških i psihijatrijskih bolesti. To je veština da zajedno sa lekarima proširimo saznanja pacijenta o ovim bolestima, mogućnostima za njihovo izlečenje i načinu života sa ovim bolestima.

Hemofarm neuroLogica ZdravaLogica

ZdravaLogica je prepoznavanje logike sa kojom reagujemo na određene životne situacije i okolnosti, prevazilaženje istih, ispravno suočavanje sa problemom i iznalaženje rešenja.

ZdravaLogica je razumevanje međusobnih veza spoljašnjeg i unutrašnjeg sveta od kojih zavisi emocionalno, fizičko, duhovno i socijalno zdravlje.





Artroskopski nalaz ramenog zgloba nakon iščašenja

Arthroscopic findings after shoulder dislocation

Ivica Medenica*, Aleksandar Radunović[†], **Dragan Madžarac[‡]**, Miodrag Zoric[†],
Dubravko Bokonjić[‡], Bratislav Stojković[§]

Vojnomedicinska akademija, *Dijagnostičko poliklinički centar, Kabinet za ortopediju i traumatologiju, [†]Klinika za ortopediju i traumatologiju, [‡]Centar za kontrolu trovanja, Beograd, Srbija; [§]Dom Zdravlja, Niš, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Recidivirajuća nestabilnost ramenog zgloba često se teško razlikuje od oboljenja i povreda rotatorne manžetne ili tetive pregibača podlaktice (*m. biceps brachii*). Artroskopija ramenog zgloba tek u skorije vreme primenjuje se za ispitivanje lezija nestabilnog ramenog zgloba. Cilj ovog rada bio je da se prikaže i analizira artroskopski nalaz kod nestabilnog zgloba ramena da bi se ustanovili razlozi i mehanizmi nestabilnosti, kao i principi hirurškog lečenja. **Metode.** Artroskopija ramenog zgloba učinjena je kod 158 bolesnika koji su imali najmanje jedno dokumentovano iščašenje ramenog zgloba. Bolesnici su bili podeljeni u dve grupe: grupu I u kojoj su bolesnici imali jedno do tri iščašenja i grupu II u kojoj su bolesnici imali više od tri iščašenja. Preoperativna dijagnoza postavljena je na osnovu anamnestičkih podataka i kliničkog ispitivanja specifičnim testovima, te dijagnozom bolesti ramenog zgloba, radiografski ili kompjuterizovanom tomografijom. **Rezultati.** Od ispitivanih bolesnika, 138 (87,34%) imalo je povredu prednje čašične usne, 119 (75,32%) slabost prednje kapsule, 126 (79,75%) imalo je kompresivnu povredu hrskavice zadnjeg dela glave nadlaktatne kosti (Hill-Sachsovu leziju), 102 (64,56%) bilo je sa insuficijencijom glenohumeralnih ligamenata, 11 (6,96%) je imalo kompletni raskid rotatorne manžetne, 23 (14,56%) oštećenje zadnje čašične usne, 12 (7,59%) oštećenje gornje prednje-zadnje čašične usne (SLAP). **Zaključak.** Na osnovu prikupljenih podataka može se zaključiti da ne postoji jedinstvena povreda koja dovodi do nestabilnosti ramenog zgloba. Potrebno je ukazati na značaj anamneze i kliničkog pregleda pri postavljanju dijagnoze. Artroskopska dijagnostika je indikovana kod klinički nesigurnih nalaza kao dopunska metoda kojom će se odrediti plan operativnog lečenja.

Cljučne reči:

rame; zglob, nestabilnost; artroskopija.

Abstract

Background/Aim. Recurrent instability of the shoulder joint is frequently difficult to differentiate from diseased or injured rotator cuff or tendon of the forearm flexor (*m. biceps brachii*). Shoulder joint arthroscopy has been only recently introduced into instable shoulder joint lesion examination. The aim of this study was to present and analyse an arthroscopic finding on instable shoulder joint in order to determine causes and mechanisms of instability, as well as principles of surgical treatment. **Methods.** Arthroscopy of the shoulder joint was performed in 158 patients with at least one documented shoulder joint dislocation. These patients were divided into two groups. The group I included the patients with one to three dislocations, while the group II those with more than three dislocations. Preoperative diagnosis was based on anamnestic data and clinical examination using specific tests, and on the diagnosis of shoulder joint using radiography or computed tomography. **Results.** Out of the total number of the patients 138 (87.34%) had injury of the anterior patellar brim, 119 (75.32%) had failure of the anterior capsule, 126 (79.75%) had compressive cartilage injury of the posterior part of the head of the upper arm bone (Hill-Sachs lesion), 102 (64.56%) had insufficiency of glenohumeral tendon, 11 (6.96) had complete cut of the rotator cuff, 23 (14.56%) had injury of the posterior patellar brim, 12 (7.59%) had injury of the upper anterior-posterior patellar brim (SLAP). **Conclusion.** According to the obtained results it could be concluded that there is no a unique injury that leads to shoulder joint instability. It is necessary to point out to the significance of anamnesis and clinical examination in making diagnosis. Arthroscopic diagnostics is indicated in clinically unreliable findings as an additional method for determining operative treatment.

Key words:

shoulder; joint instability; arthroscopy.

Uvod

Traumatska iščešenja ramenog zgloba vrlo su česta. Dijagnoza i lečenje poremećaja povezanih sa nestabilnošću ramenog zgloba, i dalje su veliki izazov za lekare^{1,2}. Zbog slične kliničke slike, recidivirajuća nestabilnost ramenog zgloba nekada se teško razlikuje od oboljenja i povreda rotatorne manžetne, i tetive *m. biceps brahii*. Često, nestabilnost ramenog zgloba postoji istovremeno sa ovim oboljenjima i povredama. Greška u dijagnostici nestabilnosti ramenog zgloba može rezultirati pogrešnim terapijskim postupkom³⁻⁶.

Primena artroskopije u ispitivanju i testiranju patomorfologije nestabilnog ramenog zgloba tek u skorije vreme postala je rutinska⁷. Povrede čašične usne na prednje donjem delu, artroskopski dijagnostikovane, u visokom procentu su povezane sa nestabilnošću ramenog zgloba^{8,9}. Defekt hrskavice i kosti na zadnjem spoljnjem delu glave nadlaktatne kosti takođe je jedan od uzroka nestabilnosti ramenog zgloba⁴.

Cilj rada bio je da se artroskopski dijagnostikuju, a potom analiziraju patomorfološki uzroci posttraumatskih nestabilnosti ramenog zgloba u cilju pravilnog planiranja i sprovođenja lečenja.

Metode

U periodu od oktobra 2003. do oktobra 2006. godine urađeno je 158 artroskopija ramena zbog posttraumatske nestabilnosti.

Preoperativna dijagnoza postavljena je na osnovu anamnestičkih podataka i kliničkog ispitivanja, uključujući i specifične kliničke testove za nestabilnost ramenog zgloba^{5,6,10,11}. Standardna dijagnostika bila je rendgen dijagnostika (AP i kosi aksijalni snimak).

Posebne dijagnostičke metode rađene su kod većine bolesnika. Kompjuterizovana tomografija (KT) kod 11 bolesnika (6,96%); višeslojna kompjuterizovana tomografija (MSCT) kod 53 bolesnika (33,54%) i magnetna rezonancija (MRI) kod 82 bolesnika (51,90%).

Sve artroskopije ramenog zgloba radio je isti hirur. Operacije su izvedene u opštoj endotrahejnoj anesteziji. Bolesnici su bili postavljeni u lateralni dekubitalni položaj sa trakcijom. U cilju izbegavanja jatrogenih povreda zglobne hrskavice, zglob je pre intervencije bio napunjen fiziološkim rastvorom. Korišćen je standardni zadnji pristup i prednji pristup kroz koji su rađene intervencije. Upotrebljavana je kanila promera 5 mm i optika od 30 ili 70°. Bolesnikova ruka postavljena je u poziciju abdukcije, adukcije, unutrašnje i spoljašnje rotacije. Kako bi se utvrdio stepen nestabilnosti korišćene su translatorne sile na proksimalni deo nadlaktatne kosti. Na ovaj način utvrđivana je mikronestabilnost, nepotpuno iščašenje, potpuno iščašenje (po Hawkinsu) i pravac nestabilnosti (prednja, donja, zadnja ili multidirekciona)⁶. Nakon toga artroskop je uvođen i u subakromialni prostor, gde je rađen pregled svih struktura te regije. Artroskopska stabilizacija ramenog zgloba obuhvata anatomska fiksaciju pokidanih kapsulolabralnih elemenata na mestu njihovog pripoja na ivici čašice (Bankartova operacija). Za njihovu fiksaciju korišćene su posebne vrste zavrta – ankera.

Rezultati

Od 158 operisanih bolesnika 112 je bilo (70,89%) muškog pola i 46 (29,11%) ženskog pola. Najveći broj bolesnika bio je u starosnoj grupi od 21 do 40 godina – 128 (81,0%). Distribucijom po lokalizaciji, intervencija je rađena na dominantnoj strani kod 121 (76,58%), a na nedominantnoj strani kod 37 (23,42%) bolesnika. Operisani bolesnici bili su razvrstani u dve grupe. Grupa I je obuhvatala bolesnike koji su imali od 1 do 3 iščašenja. U toj grupi bilo je 92 (58,23%) bolesnika. Grupa II obuhvatala je bolesnike koji su imali više od tri iščašenja, a njih je bilo 66 (41,77%).

Prosečno vreme od prvog iščašenja do operacije bilo je 5,2 meseca (period od 3 dana do 9 godina). Vremenski period od poslednjeg iščašenja pa do operacije u najvećem broju slučajeva, 94 (59,49%) bio je od 1–6 meseci, (tabela 1). U toku sportskih aktivnosti bilo je 119 (75,32%) iščašenja, povreda na radu 14 (8,86%) povreda kod kuće 9 (5,69%), a 16 (10,13%) povreda zadobijeno je u saobraćajnim nesrećama. Kod analiziranih bolesnika nisu rađene prethodne hirurške intervencije u cilju stabilizacije ramenog zgloba.

Tabela 1

Karakteristike bolesnika	Bolesnici	
	n	%
Starost (godine)		
< 20	9	5,69
21–30	82	51,89
31–40	46	29,11
41–50	17	10,76
> 50	4	2,53
Povređena strana		
dominantna	121	76,58
nedominantna	37	23,42
Broj iščašenja		
1–3 iščašenja	92	58,23
3 i više iščašenja	66	41,77
Interval* (u mesecima)		
< 1	42	26,58
1–6	94	59,49
> 6	22	13,92

* interval od zadnjeg iščašenja do artroskopije

Nalazi pri artroskopiji ramenog zgloba razlikovali su se između dve grupe bolesnika. U grupi II bilo je više povreda tetiva mišića rotatorne manžetne, oštećenje tetive *m. subscapularisa*, i zglobne hrskavice (tabela 2).

Utvrđeno je da je broj bolesnika sa raskidom prednjeg dela čašične usne kod grupe I bio 77 (83,69%), a kod druge grupe 61 (92,42%). Razlika je postojala i kod raskida zadnjeg dela čašične usne: u grupi I bilo je 9 (9,78%), a u grupi II 14 (21,21%). Osim toga, bila je primetna i razlika kod povreda tetiva rotatornih mišića, tako da je u grupi I bilo 9 (9,78%), a u grupi II 18 (27,27%) takvih povreda. Povreda i dislokacija duge tetive *m. bicepsa brachii* bilo je u grupi I 13 (14,13%), a u grupi II 23 (34,85%). Oštećenje čašične usne u gornjem delu – oko pripoja tetive *m. bicepsa brachii* (SLAP lezija) bilo je u grupi I 4 (4,35%), a u grupi II 9 (13,64%). Kod 5 (5,43%) operisanih bolesnika grupe I i 9 (13,64%) iz

Tabela 2

Nalaz	Artroskopski nalaz					
	Grupa 1 (n = 92; 58,22%)		Grupa 2 (n = 66; 41,78%*)		Ukupno (n = 158; 100,0%)	
	n	%	n	%	n	%
Raskid prednje donje čašične usne	77	83,69	61	92,42	138	87,34
Raskid zadnje čašične usne	9	9,78	14	21,21	23	14,56
Displastična čašica (trouglasta)	4	4,35	12	18,18	16	10,13
Hill-Sachsova lezija	62	67,39	64	96,97 [†]	126	79,75
Insuficijencija glenohumeralnih ligamenata	54	58,69	48	72,73	102	64,56
Insuficijencija prednje kapsule	67	72,83	52	78,79	119	75,32
Kompletan raskid rotatorne manžetne	3	3,26	8	12,12	11	6,96
Parcijalni raskid rotatorne manžetne	6	6,52	10	15,15	16	10,13
Raskid <i>m.subscapularisa</i>	1	1,10	2	3,03	3	1,90
Povreda tetive <i>m.biceps brachii</i>	9	9,78	14	21,21	23	14,56
Dislokacija tetive <i>m.biceps brachii</i>	4	4,35	9	13,64	13	8,23
SLAP lezija	4	4,35	9	13,64	13	8,23
Slobodna zglobna tela	4	4,35	7	10,61	11	6,96
Degenerativna oboljenja čašice i glave humerusa	5	5,43	9	13,64	14	8,86
Impingement	11	11,96	13	19,70	24	15,20

Grupa 1 – bolesnici sa 1–3 iščašenja; Grupa 2 – bolesnici sa više od 3 iščašenja; *p < 0,05; †p < 0,01

grupe II, bile su zastupljene degenerativne promene. Umereno statistički značajna razlika nađena je i u odnosu na zastupljenost oštećenja glave nadlaktatne kosti tipa Hill-Sachsova: u prvoj grupi bilo je 62 (67,39%), a u drugoj kod 64 (96,97%) bolesnika sa ovom povredom.

Tip raskida prednje, donje čašične usne značajno se razlikovao među bolesnicima (tabela 3).

Normalan nalaz čašične usne nađen je kod 8 (12,12%) bolesnika grupe II, i 12 (13,04%) grupe I. Raskid čašične usne, bilo parcijalni ili kompletni dijagnostikovao je kod 77 (83,69%) bolesnika grupe I, i kod 61 (92,42%) grupe II. Nađena je umereno statistički značajna razlika raskida prednje

čašične usne sa avulzijom hrskavice kod grupe II, 24 (36,36%), u odnosu na grupu I, 12 (13,04%).

Poređenje rezultata iz preoperativne dijagnostike i onih nakon artroskopskog ispitivanja ramena prikazano je u tabeli 4. Nakon artroskopije ustanovljen je veći broj oštećenja tetiva *m. biceps brachii*, SLAP lezija, i degenerativnih promena na hrskavici glave nadlaktatne kosti i čašici.

Nasuprot tome, ustanovljen je znatno manji broj parcijalnih ili kompletnih raskida rotatorne manžetne i tetive *m. subscapularisa* posle artroskopije u odnosu na kliničko ispitivanje (tabela 4).

Tabela 3

Nalaz prednje čašične usne (uključujući i prednjedonju) pri artroskopiji

Nalaz	Grupa 1 (n = 92; 58,22%)		Grupa 2 (n = 66; 41,77%)		Ukupno (n = 158; 100,0%)	
	n	%	n	%	n	%
Normalan	12	13,04	8	12,12	20	12,66
Sublabralna rupa	4	4,35	9	13,64	13	8,23
Parcijalni raskid	23	25,00	9	13,64	32	20,25
Kompletni raskid	54	58,69	52	78,78*	106	67,10
Raskid sa avulzijom hrskavice	12	13,04	24	36,36*	36	22,78
Raskid sa avulzijom kosti	2	2,17	4	6,10	6	3,80

Grupa 1 – bolesnici sa 1–3 iščašenja; Grupa 2 – bolesnici sa više od 3 iščašenja; *p < 0,05 (umereno statistički značajna razlika)

Tabela 4

Uporedni prikaz preoperativnih i postoperativnih nalaza-dijagnoza

Dijagnoza	Preoperativna		Postoperativna	
	n	%	n	%
Raskid prednje i prednjedonje čašične usne	74	46,84	138	87,34*
Raskid zadnje čašične usne	11	6,96	23	14,56
Hill-Sachsova lezija	49	31,00	126	79,75*
Kompletan raskid rotatorne manžetne	24	15,19	11	6,96
Parcijalni raskid rotatorne manžetne	31	19,62	16	10,13
Raskid <i>m.subscapularisa</i>	9	5,70	3	1,90
Povreda tetive <i>m. biceps brachii</i>	14	8,86	23	14,56
SLAP lezija	4	2,53	12	7,59
Slobodna zglobna tela	9	5,70	11	6,96
Degenerativne promene na čašici i glavi humerusa	7	4,43	14	8,86
Impingement	17	10,76	24	15,20
Multidirekcionalna nestabilnost	18	11,39	6	3,80

*p < 0,001

Razlika u preoperativnim dijagnozama i dijagnozama posle artroskopije bila je visoko statistički značajna kod raskida prednje donje čašične usne. Preoperativno je dijagnostikovano 74 (46,84%) raskida, a artroskopski 138 (87,34%). Takođe, visoko statistički značajna razlika nađena je i kod oštećenja hrskavice glave nadlaktatne kosti. Preoperativno bilo je 49 (31,00%), a posle artroskopije 126 (79,75%).

Diskusija

Rezultati dobijeni artroskopijom verifikovali su i objasnili brojna intraartikularna oštećenja nakon iščašenja ramenog zgloba. Potvrđeno je da su intraartikularna oštećenja uzrok nastanka i razvoja nestabilnosti ramenog zgloba i ponovnih iščašenja¹²⁻¹⁵. Nađeno je više patomorfoloških promena nego što je očekivano. To su bile ruptуре čašične usne, degenerativne promene glave nadlaktatne kosti, povrede tetiva *m. biceps brachii* i tetiva mišića rotatorne manžetne, avulzije hrskavice i kosti, raskidi tetive *m. subscapularisa*, kao i anatomske varijacije u vidu dispalstične čašice, slabije prednje kapsule i većeg rotatornog intervala^{9, 16-18}. Ova istraživanja u skladu su sa radovima koji opisuju patoanatomiju ramenog zgloba koja prati nestabilnost^{10, 19, 20}. Od kako su Perthes 1906. god. i Bankart 1923. god. ustanovili vezu između raskida čašične usne i kapsularnih odvajanja i iščašenja, raskidi čašične usne, smatraju se klasičnim nalazom kod nestabilnosti ramenog zgloba²¹. U aktuelnim istraživanjima odvajanje na prednjoj i prednje-donjoj ivici čašice ramenog zgloba visoko koreliraju sa prednjom nestabilnošću. U našem radu to je zabeleženo kod 138 (87,34%) bolesnika (tabela 4). Ovo potvrđuju i istraživanja Hurley i Andersona²². Oni su zabeležili da su 94% od 45 bolesnika sa rekurentnom prednjom nestabilnošću imali slična odvajanja čašične usne.

Posebna istraživanja pokazala su da značajan broj oštećenja čašične usne postoji i u drugim patološkim uslovima, a ne samo kod nestabilnosti. Ovi drugi uslovi mogu, a ne moraju, uticati na aktivnost bolesnika^{24, 26}. Andrews i sar.²⁵ su izvestili da je raskid čašične usne uobičajen kod atletičara u bacačkim disciplinama. Oni su dobili dobre terapijske rezultate sa jednostavnim odstranjenjem dela oštećene čašične usne. Kohn²⁶ je 1987. godine objavio da izolovana oštećenja čašične usne imaju mali uticaj na razvoj nestabilnosti ramenog zgloba i retko zahtevaju hirurško lečenje. Nasuprot ovome Cordasco i sar.²⁷ objavili su rezultate kod 52 bolesnika kojima su artroskopski uradili debridman čašične usne, i utvrdili da su rezultati loši i da mogu biti razlog nestabilnosti.

Hintermann i Gachter²⁸, 1994. godine opisali su 764 bolesnika bez kliničkih znakova nestabilnosti ramenog zgloba. Raskid prednje čašične usne je artroskopski nađen kod 334 (44%) bolesnika. Prema njihovom mišljenju njima raskid prednje čašične usne nije specifičan uzrok nestabilnosti ramenog zgloba.

Kako je u našim rezultatima kidanje prednje i prednje-donje čašične usne bilo prisutno kod 138 (87,34%) bolesnika sa nestabilnošću ramenog zgloba, može se smatrati presudnim u mehanizmu nastanka nestabilnosti. Istraživanjima *in vitro*²⁴ pokazano je da uklanjanje prednje čašične usne sma-

njuje silu potrebnu da izazove iščašenje za 20%. Ovaj gubitak stabilnosti može biti i veći u slučajevima većih povreda prednje ivice čašice, uključujući fragmentaciju hrskavice i kosti. Ozleda struktura prednje ivice čašice, raskid sa avulzijom hrskavice, koji omogućava klizanje glave nadlaktatne kosti napred i napred dole, endoskopski su dijagnostikovani kod 36 (49,40%) od 158 nestabilnih ramena (tabela 3). Ostale strukturne povrede koje uključuju gornje delove čašične usne: prednja (SLAP) gornja lezija dela čašične usne – nađene su kod 16 (10,12%) bolesnika. Prednja čašična usna bila je bez oštećenja kod 20 (12,66%) bolesnika.

U radu je ustanovljeno da 16 (22,53%) bolesnika ima displastičnu čašicu što je, takođe, uzrok nestabilnosti ramenog zgloba zbog slabljenja kompresivnih sila unutar zgloba. To su potvrdili u svojim radovima i Kim i sar.²⁹, Calvo i sar.³⁰ i DeBerardino i sar.³¹.

Efektivna dubina čašice ramenog zgloba, sa kompresivnim silama glave nadlaktatne kosti u čašici, direktno su u korelaciji sa stabilnošću ramenog zgloba.

Jedan od uzroka nestabilnosti ramenog zgloba je oštećenje hrskavice zadnjeg spoljnog dela glave nadlaktatne kosti (Hill-Sachsova lezija³²). U našem radu nađeno je oštećenje hrskavice glave nadlaktatne kosti kod 126 (79,75%) bolesnika. Rezultat drugih autora koji su obrađivali bolesnike sa više od tri iščašenja, identičan je^{21, 24, 29}.

Kod 27 (37,05%) bolesnika utvrđeno je postojanje raskida rotatorne manžetne, kao jednog od uzroka nestabilnog ramena. To je neznatno manji procenat od nalaza drugih autora^{14, 15}.

Labavost ili raskid ligamenata ramenog zgloba (*lig. glenohumeralia*) važan su uzrok nestabilnosti^{5, 6}. Posebno je veliki značaj pri povećanju abdukcije ramenog zgloba. U našem radu insuficijencija glenohumeralnih ligamenata nađena je kod 102 (64,56%) bolesnika. Nalaz je u skladu sa nalazima i drugih autora^{11, 26, 29, 33}.

U prikazanom radu nađena je visoko statistički značajna razlika ($p < 0,001$) kod klinički postavljene dijagnoze i dijagnoze posle artroskopije. To se naročito odnosi na raskid prednje donje čašične usne (74 prema 138, tj 46,84% prema 87,34%) i oštećenje hrskavice glave nadlaktatne kosti (Hill-Sachsova lezija), gde je odnos 49 (31,00%) preoperativno, a 126 (79,75%) posle artroskopske dijagnostike^{14, 15}.

Ovi podaci ukazuju da je potrebno poboljšati dijagnostičke preoperativne metode kako bi lakše i pravilnije planirali lečenje bolesnika sa nestabilnošću ramenog zgloba.

Zaključak

Iščašenje ramenog zgloba dovodi do oštećenja različitih struktura ramenog zgloba uključujući povredu čašice, čašične usne, tetiva i mišića rotatorne manžetne, tetive *bicepsa brachii*, oštećenje hrskavice i kosti glave nadlaktatne kosti, kapsule i ligamenata ramenog zgloba.

Ne postoji jedinstvena povreda koja dovodi do nestabilnosti ramenog zgloba.

Dobro uzeti podaci od bolesnika o načinu povrede, položaju pri povređivanju i klinički pregled, osnov su za postavljanje dijagnoze nestabilnosti ramenog zgloba. Potrebno je

pregled kompletirati rendgenskom dijagnostikom, dijagnostičkim ultrazvukom i primenom magnetne rezonancije.

Artroskopska dijagnostika je indikovana samo kod nesigurnih kliničkih nalaza, određivanja veličine kompresivnog

prelomata glave nadlaktne kosti i laksiciteta kapsule ramenog zgloba i glenohumeralnih ligamenata, a kao metoda koja će odrediti plan operativnog lečenja.

L I T E R A T U R A

1. *Rockwood CA, Matsen, FA.* The Shoulder. Philadelphia: W. B. Saunders; 1990.
2. *Habermeyer P, Magosch P, Lichtenberg S.* Classifications and scores of the shoulder. Berlin: Springer; 2006. p. 57–91
3. *Anson BJ, McVay CB.* Surgical Anatomy, 5th ed. and 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1971. p. 962–74.
4. *Lintner SA, Speer KP.* Traumatic Anterior Glenohumeral Instability: The Role of Arthroscopy. *J Am Acad Orthop Surg* 1997; 5(5): 233–9.
5. *Baker CL, Uribe JW, Whitman C.* Arthroscopic evaluation of acute initial anterior shoulder dislocations. *Am J Sports Med* 1990; 18(1): 25–8.
6. *Sarrufian SK.* Gross and functional anatomy of the shoulder. *Clin Orthop Relat Res* 1983; (173): 11–9.
7. *Lintner SA, Speer KP.* Traumatic Anterior Glenohumeral Instability: The Role of Arthroscopy. *J Am Acad Orthop Surg* 1997; 5(5): 233–9.
8. *Rowe CR, Patel D, Southmayd WW.* The Bankart procedure: a long-term end-result study. *J Bone Joint Surg Am* 1978; 60(1): 1–16.
9. *Turkel SJ, Panio MW, Marshall JL, Girgis FG.* Stabilizing mechanisms preventing anterior dislocation of the glenohumeral joint. *J Bone Joint Surg Am* 1981; 63(8): 1208–17.
10. *Bankart ASB.* Recurrent of habitual dislocation of the shoulder joint. *BMJ* 1923; 2: 1132.
11. *Burgess B, Sennett BJ.* Traumatic shoulder instability. Nonsurgical management versus surgical intervention. *Orthop Nurs* 2003; 22(5): 345–50;
12. *Jeffrey S, Abrams MD.* Arthroscopic shoulder stabilization with suture anchors: anterior and posterior instability, arthroscopic association of North America. Florida, Orlando; Instructional Course 201; 2001.
13. *Pagnani MJ, Dome DC.* Surgical treatment of traumatic anterior shoulder instability in american football players. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84-A(5): 711–5.
14. *Bottoni CR, Wilckens JH, DeBerardino TM, D'Alleyrand JC, Rooney RC, Harpstrite JK,* et al. A prospective, randomized evaluation of arthroscopic stabilization versus nonoperative treatment in patients with acute, traumatic, first-time shoulder dislocations. *Am J Sports Med* 2002; 30(4): 576–80.
15. *Kirkley A, Werstine R, Ratjek A, Griffin S.* Prospective randomized clinical trial comparing the effectiveness of immediate arthroscopic stabilization versus immobilization and rehabilitation in first traumatic anterior dislocations of the shoulder: long-term evaluation. *Arthroscopy* 2005; 21(1): 55–63.
16. *Marv D, Silver MD, John P, Daigneault MD.* Symptomatic inter-articular migration of glenoid suture anchors arthroscopy. *The Journal of Arthroscopic and Related Surgery* 2000; 1: 102–5.
17. *Robinson CM, Howes J, Murdoch H, Will E, Graham C.* Functional outcome and risk of recurrent instability after primary traumatic anterior shoulder dislocation in young patients. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88(11): 2326–36.
18. *Arciero RA, Wheeler JH, Ryan JB, McBride JT.* Arthroscopic Bankart repair versus nonoperative treatment for acute, initial anterior shoulder dislocations. *Am J Sports Med* 1994; 22(5): 589–94.
19. *Hatch GF, Costouros JG, Millett PJ, Warner JJP.* Shoulder labral tears and instability. In: *donald JH, Pedowitz R.A.* Shoulder labral tears and instability. Lippincott Williams&Wilkins< 2007. p. 1–26.
20. *Hiroynuki S, Joji M, Izumi K, Akibiro T.* Arthroscopic osseous bankart repair for chronic recurrence. *Journal of Bone and Joint Surgery* 2005; 87; 1752–60.
21. *Barber FA, Snyder SJ, Abrams JS, Fanelli GC, Savaie FH.* Arthroscopic bankart reconstruction with a bioabsorbable anchor. *J Shoulder Elbow Surg* 2003; 535–8.
22. *Hurley JA, Anderson TE.* Shoulder arthroscopy: its role in evaluating shoulder disorders in the athlete. *Am J Sports Med* 1990; 18(5): 480–3.
23. *Bottoni CR, Wilckens JH, DeBerardino TM, D'Alleyrand JC, Rooney RC, Harpstrite JK,* et al. A prospective, randomized evaluation of arthroscopic stabilization versus nonoperative treatment in patients with acute, traumatic, first-time shoulder dislocations. *Am J Sports Med* 2002; 30(4): 576–80.
24. *Robinson CM, Howes J, Murdoch H, Will E, Graham C.* Functional outcome and risk of recurrent instability after primary traumatic anterior shoulder dislocation in young patients. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88(11): 2326–36.
25. *Andrews JP, Carson WG, McLeod WP.* The arthroscopic treatment of glenoid labrum tears in the throwing athlete. *Orthop Trans* 1984; 8: 44.
26. *Kohn D.* The clinical relevance of glenoid labrum lesions. *Arthroscopy* 1987; 3(4): 223–30.
27. *Cordasco FA, Steinmann S, Flatow EL, Bigliani LU.* Arthroscopic treatment of glenoid labral tears. *Am J Sports Med* 1993; 21(3): 425–30.
28. *Hintermann B, Gächter A.* Arthroscopic findings after shoulder dislocation. *Am J Sports Med* 1995; 23(5): 545–51.
29. *Kim SH, Ha KI, Cho YB, Ryu BD, Oh I.* Arthroscopic anterior stabilization of the shoulder: two to six-year follow-up. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A(8): 1511–8.
30. *Calvo E, Granizo JJ, Fernández-Yruegas D.* Criteria for arthroscopic treatment of anterior instability of the shoulder: a prospective study. *J Bone Joint Surg* 2005; 87(5): 677–83.
31. *DeBerardino TM, Arciero RA, Taylor DC, Uhorchak JM.* Prospective evaluation of arthroscopic stabilization of acute, initial anterior shoulder dislocations in young athletes. *Am J Sports Med* 2001; 29(5): 586–92.
32. *Hill HA, Sachs MD.* The grooved defect of the humeral head. A frequently unrecognized complication of dislocations of the shoulder joint. *Radiology* 1940; 35: 690–700.
33. *Howell SM, Galinat BJ.* The glenoid-labral socket. A constrained articular surface. *Clin Orthop Relat Res* 1989; (243): 122–5

Rad primljen 25. VIII 2008.



Antimicrobial susceptibility profiles of thermophilic campylobacters isolated from patients in the town of Niš

Profil osetljivosti termofilnih kampilobaktera izolovanih kod obolelih u Nišu

Biljana Miljković-Selimović*, Tatjana Babić†, Branislava Kocić*,
Ljiljana Ristić†

University of Niš, *School of Medicine, †Institute of Public Health,
Niš, Serbia

Abstract

Background/Aim. In some clinical forms of human *Campylobacter* infections, such as prolonged diarrhea or associated with postinfections sequels, antibacterial treatment is necessary. The aim of the present study was to evaluate the antimicrobial susceptibility of thermophilic *Campylobacter* strains isolated from patients with diarrhea, as well as from patients with diarrhea followed by postinfections sequels, to drugs used in the therapy of enterocolitis, and to nalidixic acid used in laboratory identification and differentiation of thermophilic *Campylobacter* spp. **Methods.** We studied the antimicrobial susceptibility profiles of 131 *Campylobacter* strains isolated from patients with diarrhea (122 strains), diarrhea associated with rheumatic disorders (8 strains), and one strain isolated from a patient with Guillain-Barré Syndrome following *Campylobacter* enterocolitis. Susceptibility testing to erythromycin, gentamicin, tetracycline, chloramphenicol, ciprofloxacin and nalidixic acid was performed by the agar dilution method. **Results.** In the strains we investigated, resistance to gentamicin and chloramphenicol was not recorded, whereas a low rate of strains resistant to erythromycin (2.4%), a higher prevalence of strains resistant to tetracycline (9.9%), and a high level of resistance to ciprofloxacin (29.8%) and nalidixic acid (33.3%) were registered. All strains resistant to nalidixic acid were also resistant to ciprofloxacin. In addition, there was no difference in the occurrence of resistance between strains isolated from patients with diarrhea as compared to those isolated from patients with diarrhea followed by postinfection disorders. **Conclusion.** The fact that the most of *Campylobacter* strains were sensitive to erythromycin and all to gentamicin, makes erythromycin an antibiotic of choice in the treatment of *Campylobacter* diarrhea and gentamicin when parenteral therapy should be administered. Resistance to tetracycline and, especially, ciprofloxacin, necessitates antibiotic susceptibility testing.

Key words:

drug resistance, microbial; campylobacter infections; diarrhea; humans; yugoslavia.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Kod nekih kliničkih oblika infekcije ljudi termofilnim kampilobakterima, kao što su prolongirana dijareja ili pojava postinfektivnih sekvela, neophodna je primena antibakterijske terapije. Cilj ovog rada bio je ispitivanje osetljivosti termofilnih kampilobaktera na antibiotike koji se primenjuju u terapiji enterokolitisa, kao i na nalidiksinsku kiselinu koja se primenjuje u identifikaciji i diferencijaciji termofilnih kampilobaktera. **Metode.** Ispitivan je profil osetljivosti 131 soja termofilnih kampilobaktera izolovanih kod bolesnika sa dijarejom (122 izolata), kod bolesnika sa dijarejom reumatskim tegobama (8 izolata), kao i kod bolesnika sa Guillain-Barré sindromom posle enterokolitisa izazvanog kampilobakterom (jedan izolat). Osetljivost na eritromicin, gentamicin, tetraciklin, hloramfenikol, ciprofloksacin i nalidiksinsku kiselinu testirana je agar dilucionom metodom. **Rezultati.** Kod ispitivanih sojeva nije zabeležena rezistencija na gentamicin i hloramfenikol, dok je mali procenat sojeva bio rezistentan na eritromicin (2,4%), a nešto viši na tetraciklin (9,9%). Na ciprofloksacin ispoljen je visok procenat rezistencije (29,8%) kao i na nalidiksinsku kiselinu (33,3%). Svi sojevi rezistentni na nalidiksinsku kiselinu bili su istovremeno rezistentni i na ciprofloksacin. Nije bilo razlike u pojavi rezistencije kod izolata koji su doveli samo do dijareje i kod onih koji su izazvali dijareju praćenu postinfektivnim smetnjama. **Zaključak.** Činjenica da je većina sojeva bila osetljiva na eritromicin, a svi sojevi osetljivi na gentamicin, čini eritromicin antibiotikom izbora u lečenju enterokolitisa izazvanog kampilobakterom, a gentamicin antibiotikom koji se može primenjivati kada je neophodna parenteralna terapija. Otpornost na tetraciklin i, naročito, ciprofloksacin ukazuje na neophodnost testiranja osetljivosti kampilobaktera.

Ključne reči:

lekovi, rezistencija bakterija; kampilobakter infekcije; dijareja; ljudi; srbija

Introduction

Although human *Campylobacter* enterocolitis is often a self-limiting disease, treatment is necessary in illness with severe symptoms, prolonged disease, in immunocompromised patients and in patients with chronic sequels, such as Guillain-Barré syndrome (GBS) ¹. In the therapy of *Campylobacter* enterocolitis, macrolides and quinolones are very effective ^{2,3}. However, reports on resistance to erythromycin and also increasing *Campylobacter* resistance to quinolones may pose a threat to efficient therapy ^{4,5}. In addition, the rate of sensitivity to drugs recommended for therapy differs between different geographic regions ⁶.

The aim of the present study was to evaluate the antimicrobial susceptibility of thermophilic *Campylobacter* strains isolated from patients with diarrhea, as well as from patients with diarrhea followed by postinfections sequels, against drugs used in the therapy of enterocolitis, and to nalidixic acid used in laboratory identification and differentiation of thermophilic *Campylobacter* spp.

Methods

We investigated antimicrobial susceptibility of thermophilic *Campylobacter* strains isolated at the Institute for Public Health, the town of Niš, Serbia, in 2002 and 2003 from the stool of patients with diarrhea (n = 122) and diarrhea followed by rheumatic disorder (n = 8) in clinic and outclinic patients in Niš. We also included a strain of *Campylobacter jejuni* associated with GBS isolated at the Republic Institute for Public Health, Belgrade. A total of 131 strains was thus included in the study.

Strains were isolated on Columbia agar base supplemented with 5% sheep blood and antibiotics (cefoperazone 1.5 g/L, colistin 10⁶ U, vancomycin 1 g/L, amphotericin B 0.2 g/L), (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France), following incubation in a jar under microaerobic conditions (Gas generating system "Torlak", Belgrade, Serbia), at 42° C, 48 hours. Identification to the level of genus was made using colony morphology, Gram staining ("gull wings", S- or spiral-shaped bacteria), oxidase and catalase tests. Strains were stored at -20° C in a glucose broth supplemented with 5% horse serum until susceptibility testing was performed.

Strains grown after 48 hours of incubation at 37° C on Columbia agar base (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) with 5% defibrinated horse blood under microaerophilic conditions described above were resuspended in sterile saline

to obtain a density of 0.5 on a McFarland scale. Susceptibility testing was performed using the agar dilution method to erythromycin, gentamicin, tetracycline, chloramphenicol, ciprofloxacin and nalidixic acid. Pure substances of antibiotics were purchased from the manufacturer ("Galenika", Belgrade). Erythromycin and chloramphenicol were suspended in 95% ethanol, gentamicin in phosphate-buffered saline (PBS) (pH 8), tetracycline in distilled H₂O, ciprofloxacin in PBS (pH6) and nalidixic acid in 1N NaOH for stock dilutions. They were prepared as serial dilutions, and added to agar base at 50° C in 90 mm agar plates.

One mL of bacterial suspension with a density of 10⁵ colony-forming cells (CFU) was cultured in a microaerobic atmosphere for 48–72 hours on Columbia agar supplemented with 5% defibrinated horse blood and the appropriate antibiotic, in serial dilutions, for minimal inhibitory concentration (MIC) determination with the concentrations (mg/L) ranging for erythromycin, gentamicin, ciprofloxacin, tetracycline, chloramphenicol, and nalidixic acid in intervals 0.12–4, 0.25–8, 0.25–16, 0.25–16, 2–16, 4–64, respectively.

A minimal inhibitory concentration was defined as the lowest concentration producing no visible growth.

As no official recommendations for breakpoints exist, we used from the literature data for erythromycin 4 mg/L ⁷, and for gentamicin and tetracycline, 8 mg/L, chloramphenicol 16 mg/L, ciprofloxacin 4 mg/L, nalidixic acid 32 mg/L. We used MIC interpretative standards for *Enterobacteriaceae* ⁸.

Campylobacter jejuni NCCLS 11951 and *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 were used as control for growth.

A multiresistant strain was defined as a strain resistant to three or more antibiotics.

In order to determine the difference in frequency of resistant strains occurring in the two groups of patients, Fisher's exact test was performed. Statistical calculation was performed using a standard statistical program (EpiInfo ver 6.04).

Results

By using the agar dilution method, we detected antimicrobial resistance in 47 strains: to one antibiotic in 32 strains, to two in 13 strains and to three in two strains. The results of the susceptibility testing, along with the values of MIC₅₀ and MIC₉₀, are presented in Table 1.

The results showing the MIC distribution for the six antibiotics are presented in Table 2.

Table 1
Susceptibility of thermophilic *Campylobacter* spp. strains to selected antibiotics

Antibiotics	No of investigated strains	MIC* range (mg/L)	MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)	Resistance (%)
Erythromycin	123	≤0.12–2.0	0.5	1.0	2.4
Gentamicin	126	≤ 0.25–4.0	0.5	1.0	0
Tetracycline	131	≤ 0.25–≥ 16	≤ 0.5	8.0	9.9
Ciprofloxacin	131	≤ 0.25–16	≤ 0.25	8.0	29.8
Nalidixic acid	36	≤ 4.0–≥ 64	8.0	≥ 64	33.3
Chloramphenicol	130	≤ 2–16	≤ 4.0	8.0	0

*minimal inhibitory concentration

Table 2

Minimal inhibitory concentrations (MICs) distribution of antibiotics tested among thermophilic *Campylobacter* spp. strains

Antibiotics	No of strains	MICs distribution (%)									
		0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64 (mg/L)
Erythromycin	123	12.2	33.3	37.4	13.8	0.8	*2.4	–	–	–	–
Gentamicin	126	–	†6.3	57.1	29.4	3.2	4.0	–	–	–	–
Tetracycline	131	–	†14.5	45	18.3	1.5	6.9	3.8	‡9.9	–	–
Chloramphenicol	130	–	–	–	–	§40.8	45.4	7.7	6.2	–	–
Ciprofloxacin	131	–	†55.0	9.9	1.5	3.1	13.7	11.5	‡4.6	–	–
Nalidixic acid	36	–	–	–	–	–	47.2	19.4	0	0	¶33.3

*MIC(mg/L) ≥ 4; †MIC ≤ 0.25; ‡MIC ≥ 16; §MIC ≤ 2; ||MIC ≤ 4; ¶MIC ≥ 64

Vertical lines in table indicate breakpoints

Overall, resistance was recorded for erythromycin, tetracycline, ciprofloxacin and nalidixic acid activity in 3 (2.4%), 13 (9.9%), 39 (29.8%), and 12 (33.3%) of the investigated strains, respectively.

When strains associated with postinfections sequels were selected, MIC₅₀ and MIC₉₀ (mg/L) for erythromycin were 0.25 and 0.5, for gentamicin 1 (both values), for tetracycline 0.5 and 4, for chloramphenicol 2 and 4, and for ciprofloxacin 0.25 and 8, respectively.

In strains isolated from patients with diarrhea only, MIC₅₀ and MIC₉₀ were not changed as compared with values obtained for all investigated strains. Minimal inhibitory concentrations (mg/L) for the strain isolated from the patient with GBS were 0.12 for erythromycin, 2 for chloramphenicol, 0.5 for ciprofloxacin, and 1 for tetracycline and gentamicin.

A closer investigation of strains isolated from diarrhea associated with postinfections sequels (patients with rheumatic disorders and GBS) showed resistance to two antibiotics: one strain was resistant to tetracycline (11%) and three strains to ciprofloxacin (33%). Resistance to erythromycin, chloramphenicol and gentamicin was not recorded. The strain isolated from the patient with GBS was susceptible to all antibiotics tested.

When the frequencies of detected resistance to antibiotics in the group of strains isolated from patients with diarrhea and from patients with diarrhea complicated with rheumatic or neurological disorders were compared, no differences were found (Fisher's exact test $p = 1.00$) for erythromycin, tetracycline and ciprofloxacin. Since there was no recorded resistance to gentamicin and chloramphenicol in both investigated groups, statistical analysis was not performed for those antibiotics.

Discussion

Depending on the geographic localization, the success of treating *Campylobacter* spp. infection with drugs recommended for the therapy may differ considerably. The present susceptibility testing of strains isolated in the town of Niš, Serbia, revealed occurrence of antimicrobial resistance to erythromycin, ciprofloxacin, tetracycline and nalidixic acid. All strains were sensitive to gentamicin and chloramphenicol. Higher percentage of resistant strains was proved in the study conducted in north Indian rural community – antibiotic resistance of *Campylobacter* species was as follows: cipro-

floxacin 71.4%, tetracycline 26.5%, furazolidine 14.3%, gentamicin 10.2% and erythromycin 6.1%; 30.6% of strains were multidrug resistant⁹. In the study conducted in Poland, the highest resistance was observed for ciprofloxacin (more than 40%), followed by ampicillin, and tetracycline, with significant resistance increase to tetracycline between 2003 and 2005¹⁰.

The growth of 50 and 90% of our isolates was inhibited by erythromycin concentrations of 0.5 and 1 mg/L, respectively. In a Finnish study on domestic and foreign strains of thermophilic *Campylobacter* strains, MIC₅₀ and MIC₉₀ values were 1 and 2 µg/ml for domestic strains, whereas the values for foreign strains were 1 and 4 µg/ml, respectively¹¹. At the breakpoint of MIC ≥ 0.4 mg/L, we detected strains resistant to erythromycin in 2.4% of isolates. That fact underlines the possibility of an increasing prevalence of strains resistant to erythromycin in the future.

In a comprehensive study published in Spain in 1994, resistance to erythromycin was detected in only 3.2% of strains, with MIC of ≥ 4 µg/ml, while later studies reported an increase of strains resistant to erythromycin^{7,12}. In the study conducted in the Netherlands, resistance to erythromycin increased from 1.9% (in their wide 2001) to 2.7% (in 2004)¹³. In Crete, 14.9% of thermophilic *Campylobacter* spp. strains were resistant to erythromycin¹⁴. In some reports, an increasing resistance to macrolides (50%) seems to be a real threat; however, other studies report on quite low or absent resistance rates to erythromycin¹⁵.

Values of MIC₅₀ and MIC₉₀ for gentamicin in our strains were 0.5 and 1 mg/L, respectively. Our strains did not exhibit resistance to gentamicin (MIC ranged from ≤ 0.25 to 4 mg/L). In strains studied in Germany MIC₅₀ and MIC₉₀ were 2, without detection of resistant strains at the breakpoint of MIC ≥ 16 mg/L¹⁶. In the Spanish study referred above, 1% of strains investigated were resistant to gentamicin⁷. In Crete, resistance was detected in 2.3% of *Campylobacter* spp. isolates¹⁴.

In this study, MIC₅₀ and MIC₉₀ (mg/L) of tetracycline were ≤ 0.5 and 8, respectively, and resistance to tetracycline was seen in 10% of the strains, at the breakpoint of 8 mg/L. For the strains isolated in Germany, MIC₅₀ and MIC₉₀ (mg/L) were 0.06 and 16, respectively, with resistant strains occurring in 13.5% of isolates at the same breakpoint¹⁶. Resistance to tetracycline was recorded in the Spanish study in 21.2% of strains⁸.

In this study, MIC₅₀ and MIC₉₀ (mg/L) of ciprofloxacin were ≤ 0.25 and 8.0, respectively. In addition, 29.8% of

strains investigated were resistant to ciprofloxacin. One of the first reports of ciprofloxacin resistance (9%) was in 1991, in Finland¹⁷. Since then, the prevalence of strains resistant to ciprofloxacin has increased several times⁹. In a new Finnish study, MIC₅₀ and MIC₉₀ for domestically acquired strains were 0.25 and 0.5 µg/mL, respectively and for imported strains 1 and 64 µg/mL¹¹. Those findings suggest a progressively reduced therapeutic value of ciprofloxacin. A resistance rate of 39% was found in human isolates in a study recently conducted in Austria¹⁸. In another recent study conducted in Thailand, 90% of strains were resistant to ciprofloxacin¹⁵. In Crete, 42.5% of *Campylobacter spp.* strains were resistant to ciprofloxacin¹⁴.

Resistance to quinolones in *Campylobacter spp.* from human infections may be related to clinical use, or use of fluoroquinolones in animal husbandry, or both¹⁹. A more thorough investigation of this problem is necessary to prevent its increase. A study conducted in England and Wales²⁰ recommended that both veterinary and clinical use should be reconsidered and that fluoroquinolone antibiotics should be used only to treat serious infections requiring hospital admission. Also, using antibiotics in a month before the onset is the risk factor for acquiring a ciprofloxacin-resistant strain of *Campylobacter*²¹. Resistance rates increased with increasing urbanisation, too¹³. Increased resistance to macrolide and quinolone antibiotics poses major risks for treatment failure²².

We detected a relatively high proportion of resistance to nalidixic acid. Resistance to nalidixic acid in both *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* strains was observed during preliminary identification. All of the strains, which were resistant to nalidixic acid, were simultaneously resistant to ciprofloxacin.

This study did not detect strains resistant to chloramphenicol. In the study conducted in Spain in 1994 resistance to chloramphenicol occurred in 2.6 % of isolates⁷. In strains isolated in Crete, Greece, 7.9% of investigated strains were resistant to that antibiotic¹⁴. In England and Wales, resistance to chloramphenicol was recorded in 5.4 % of investigated strains at the breakpoint of 8 mg/L²⁰.

Since we have detected two strains that were simultaneously resistant to quinolones (ciprofloxacin and nalidixic acid) and tetracycline, we can not discuss the presence of multiple resistance in our strains. Multiple resistance in *Campylobacter* can occur, but is usually seen in animal isolates²³. A relatively high rate of multiple resistant strains (14.8%) was described in Harare, Zimbabwe²⁴. In human isolates, multidrug resistance may include antibiotics important for infection treatment, such as erythromycin, tetracycline, and gentamicin or ciprofloxacin, tetracycline, and erythromycin^{24, 25}. The appearance of resistant strains may be due to less prudent use of antibiotics in veterinary and/or human practice²⁶.

Conclusion

Strains isolated from patients with enterocolitis and enterocolitis associated with postinfections sequels expressed a similar pattern of sensitivity. Low levels of resistance to erythromycin makes it as the antibiotic of choice in the treatment of diarrhea or in diarrhea complicated with post infections sequels. When parenteral therapy should be included, gentamicin is also a drug of choice. Resistance to tetracycline and fluoroquinolones, ciprofloxacin, necessitates sensitivity testing. Resistance to nalidixic acid diminished its value in preliminary identification, but in our strains, it was a marker of resistance to ciprofloxacin. Further investigation should be considered in Serbia in the future.

Acknowledgments

We thank our colleague, Dr Olga Morić (Republic Institute of Public Health, Belgrade, SRB) for providing a *Campylobacter jejuni* strain associated to GBS. This investigation was a part of the project "The role of *Campylobacter jejuni* in etiology of some autoimmune diseases, especially Guillain-Barré Syndrome" (No 1612) and was supported by the Ministry of Science, Republic of Serbia.

R E F E R E N C E S

1. Doyle MP, Jones DM. Foodborne transmission and antibiotic resistance of campylobacter jejuni. In: Nachamkin I, Blaser MJ, Tompkins LS, editors. *Campylobacter jejuni: current status and future trends*. Washington: DC, American Society for Microbiology; 1992. p. 45–8.
2. Vanhoof R. Susceptibility of campylobacter to antimicrobial agents. In: Butzler JP, editor. *Campylobacter infection in man and animals*. Florida: Boca Raton, CRC Press; 1984. p. 77–86.
3. Mikbail LA, Bourgeois AL, Hyams KC, Podgore JK, Lissner CR, Walz S. In vitro activity of ciprofloxacin compared to trimethoprim-sulfamethoxazole against *Sampylobacter spp.* *Shigella spp.* and Enterotoxigenic *Escherichia coli* causing travellers' diarrhea in Egypt. *Scand J Infect Dis* 1987; 19(4): 479–81.
4. Taylor DN, Blaser MJ, Echeverria P, Pitarangsi C, Bobhidatta L, Wang WL. Erythromycin-resistant *Campylobacter* infections in Thailand. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31(3): 438–42.
5. Coker AO, Isokpehi RD, Thomas BN, Amisu KO, Obi CL. Human campylobacteriosis in developing countries. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(3): 237–44.
6. Engberg J, Aarestrup FM, Taylor DE, Gerner-Smidt P, Nachamkin I. Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: resistance mechanisms and trends in human isolates. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(1): 24–34.
7. Reina J, Ros MJ, Serra A. Susceptibilities to 10 antimicrobial agents of 1220 *Campylobacter* strains isolated from 1987 to 1993 from feces of pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38(12): 2917–20.
8. *National Committee for Clinical Laboratory Standards*. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved standard M2-A6. Wayne, Pa: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 1997.
9. Jain D, Sinha S, Prasad KN, Pandey CM. *Campylobacter* species and drug resistance in a north Indian rural community. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005; 99(3): 207–14.

10. Rozynek E, Dzierżanowska-Fangrat K, Korsak D, Konieczny P, Wardak S, Szych J et al. Comparison of antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated from humans and chicken carcasses in Poland. *J Food Prot* 2008; 71(3): 602–7.
11. Rautelin H, Vierikko A, Hänninen ML, Vaara M. Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter* strains isolated from Finnish subjects infected domestically or from those infected abroad. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(1): 102–5.
12. Padungton P, Kaneene JB. *Campylobacter* spp in human, chickens, pigs and their antimicrobial resistance. *J Vet Med Sci* 2003; 65(2): 161–70.
13. van Hees BC, Veldman-Ariesen MJ, de Jongh BM, Tersmette M, van Pelt W. Regional and seasonal differences in incidence and antibiotic resistance of *Campylobacter* from a nationwide surveillance study in The Netherlands: an overview of 2000–2004. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13(3): 305–10.
14. Maraki S, Georgiladakis A, Tselentis Y, Samonis G. A 5-year study of the bacterial pathogens associated with acute diarrhoea on the island of Crete, Greece, and their resistance to antibiotics. *Eur J Epidemiol* 2003; 18(1): 85–90.
15. Bodhidatta L, Vithayasai N, Eimpokalarp B, Pitarungsri C, Serichantalergs O, Isenbarger DW. Bacterial enteric pathogens in children with acute dysentery in Thailand: increasing importance of quinolone-resistant *Campylobacter*. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002; 33(4): 752–7.
16. Bartelt E, Vogt P, Lubert P. Antimicrobial resistance of *Campylobacter* spp. Isolated in 1998 in Germany from broilers, pigs and cattle and from human stool samples. In: Hacker J, editor. Proceedings of the Twelfth International Workshop on *Campylobacter*, *Helicobacter* and Related Organisms, 2003 September 4–11; Denmark: Arhus. In *J Med Microbiol* 2003. p. 39.
17. Rautelin H, Renkonen OV, Kosunen TU. Emergence of fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in subjects from Finland. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35(10): 2065–9.
18. Hein I, Schneek C, Knögler M, Feierl G, Plessl P, Köfer J, et al. *Campylobacter jejuni* isolated from poultry and humans in Styria, Austria: epidemiology and ciprofloxacin resistance. *Epidemiol Infect* 2003; 130(3): 377–86.
19. Hamer DH, Gill CJ. From the farm to the kitchen table: the negative impact of antimicrobial use in animals on humans. *Nutr Rev* 2002; 60(8): 261–4.
20. Thwaites RT, Frost JA. Drug resistance in *Campylobacter jejuni*, *C. coli*, and *C. lari* isolated from humans in north west England and Wales, 1997. *J Clin Pathol* 1999; 52(11): 812–4.
21. Gallay A, Bousquet V, Siret V, Prouzet-Mauléon V, Valk H, Vaillant V, et al. Risk factors for acquiring sporadic *Campylobacter* infection in France: results from a national case-control study. *J Infect Dis* 2008; 197(10): 1477–84.
22. Samie A, Ramalibhana J, Igumbor EO, Obi CL. Prevalence, haemolytic and haemagglutination activities and antibiotic susceptibility profiles of *Campylobacter* spp. isolated from human diarrhoeal stools in Vhembe District, South Africa. *J Health Popul Nutr* 2007; 25(4): 406–13.
23. Randall LP, Ridley AM, Cooles SW, Sharma M, Sayers AR, Pumbwe L, et al. Prevalence of multiple antibiotic resistance in 443 *Campylobacter* spp. isolated from humans and animals. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52(3): 507–10.
24. Simango C, Nyahanana M. *Campylobacter* enteritis in children in an urban community. *Cent Afr J Med* 1997; 43(6): 172–5.
25. Ledergerber U, Regula G, Stephan R, Damuser J, Bissig B, Stärk KD. Risk factors for antibiotic resistance in *Campylobacter* spp. isolated from raw poultry meat in Switzerland. *BMC Public Health* 2003; 3: 39.
26. Abstracts of the 11th International Workshop on *Campylobacter*, *Helicobacter* and related Organisms. September 1–5, 2001. Germany: Freiburg; *Int J Med Microbiol* 2001; 291 Suppl 31: 1–168.

The paper received on August 13, 2008.



Određivanje citološkog stepena diferencijacije infiltrativnog duktusnog karcinoma dojke u otiscima biopsije

Determination of infiltrative ductal breast carcinoma differentiation grade in biopsy imprints

Zorana Vukašinović Bokun*, Radojka Bokun[†], Željka Tatomirović[‡]

Kliničko-bolnički centar Zvezdara, *Institut za patologiju, Beograd, Srbija; [†]Visoka zdravstvena škola strukovnih studija, Beograd, Srbija; Vojnomedicinska akademija,

[‡]Institut za patologiju i sudsku medicinu, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Kod bolesnica sa karcinomom dojke postoje brojni faktori za procenu zrelosti karcinoma dojke i prognozu bolesti. Pored histološkog tipa diferencijacije i citološki kriterijumi procene stepena diferencijacije invazivnog duktusnog karcinoma dojke veoma su važni za prognozu bolesti. Cilj ovog rada bio je da se definišu citološki kriterijumi koji omogućavaju podelu infiltrativnih duktusnih karcinoma dojke prema stepenu diferencijacije. **Metode.** Pregledani su otisci intraoperativnih biopsija od 124 bolesnice koji su osušeni na vazduhu i bojani metodom po May-Grünwald Giemsi. Ispitivan je izgled i veličina ćelijskih grupa, veličina i pleomorfizam jedara, struktura hromatina, broj i izgled jedaraca, osobine citoplazme, izgled pozadine preparata kao i varijabilnost ćelija i jedara. Na osnovu morfoloških osobina bilo je moguće podeliti infiltrativne duktusne karcinome u tri stepena diferencijacije. **Rezultati.** Poređenjem citološkog i patohistološkog stepena diferencijacije ustanovljeno je neslaganje kod 34,6% otisaka. Devet od 23 histološki dobro diferencirana tumora, citološki su definisani kao srednje diferencirani. Od 63 karcinoma histološkog stupnja diferencijacije II, 12 su citološki definisani kao dobro, a 16 kao slabo diferencirani. **Zaključak.** Citološka i patohistološka klasifikacija nisu bile identične kod 34,6% otisaka što ukazuje na potrebu daljeg definisanja kriterijuma za određivanje citološkog stepena diferencijacije infiltrativnih duktusnih karcinoma dojke, posebno srednje diferenciranih.

Cljučne reči: dojka, neoplazme; histologija; citologija; ćelija, diferencijacija; prognoza.

Abstract

Background/Aim. In patients with breast carcinoma there are many risk factors for assessment of breast carcinoma maturity and prognosis. Besides histological type of differentiation, cytologic criteria for the evaluation grade of the differentiation of infiltrative ductal breast carcinomas are very important for prognosis. The aim of this study was to define cytologic criteria for grading of infiltrative ductal carcinomas of the breast. **Methods.** The imprints of intraoperative biopsies from 124 patients were studied. They were air-dried and stained by May-Grünwald Giemsa method. The features assessed were: the degree and type of cell clustering, nuclear diameter and pleomorphism, chromatin structure, number and features of nucleoli, the aspect of cytoplasm, noncellular background and the variability of cells and nuclei. According to these morphologic features the infiltrative ductal carcinomas of the breast could be classified into three grades of differentiation. **Results.** Cytologic and histologic differentiation grade revealed disagreement among 34.6% of the imprints. In 9 of total 23 histologically well differentiated carcinomas, cytological differentiation grade was moderately differentiated. In 63 carcinomas with histologic differentiation grade II, cytologic differentiation grade was good in 12 and poor in 16 carcinomas. **Conclusion.** Cytologic and histologic grading were not identical in 34.6% of the imprints what points out the need to further definition of diagnostic criteria, especially for grade II of differentiation.

Key words: breast neoplasms; histology; cytology; cell differentiation; prognosis.

Uvod

Kod bolesnica sa karcinomom dojke postoje brojni faktori značajni za prognozu kao što su klinički stadijum, histološki tip, stepen diferencijacije, hormonski receptorski

status, DNK ploidijska, ekspresija različitih onkogenih, stepen apoptoze i markeri ćelijske proliferacije¹. Pored histološkog stepena diferencijacije (arhitektura tumora, izgled jedara, mitotski indeks) danas se sve više govori o citološkim kriterijumima diferencijacije karcinoma dojke²⁻⁶. Oni su nešto

drugačiji od patohistoloških zbog principijelne razlike u metodi. Patologu stoji na raspolaganju uvid u arhitekturu epitela i odnos između tkiva u rezu, a citolog je upućen samo na odnos i izgled ćelija u razmazu. Dakle, topografija i morfološke osobine ćelijskih elemenata moraju se razmatrati zajedno jer ne postoji nijedan pojedinačni kriterijum maligniteta koji omogućava sigurnu dijagnozu i određivanje stepena diferencijacije karcinoma.

Postoji više sistema za procenu zrelosti karcinoma dojke. Robinsonov sistem prati šest citoloških parametara: ćelijsku koheziju, veličinu ćelija, njihovu uniformnost, prisustvo i osobine jedarca, konture jedara i osobine hromatina⁷. Mouriquand i sar.^{8,9} procenjuju raspored ćelija, njihovu veličinu, oblik i veličinu jedara, intenzitet bojenja, strukturu i raspored hromatina i prisustvo mitotskih figura. Neki autori razmatraju i prisustvo nekroze, odnos jedro/citoplazma i intenzitet apoptoze^{5,10,11}. Prema navedenim kriterijumima karcinomi dojke dele se na tri stepena diferencijacije. Dobro diferencirani tumori (gradus I) karakterišu se prisustvom velikih ćelijskih grupa sa mestimičnim tubularnim strukturama. Broj pojedinačnih ćelija je mali. Ćelije i jedra su jednoliki po veličini i obliku, jedarca nisu upadljiva. Srednje diferencirane karcinome (gradus II) karakteriše pojava manjih grupa i pojedinačnih malignih ćelija koje imaju nepravilnu strukturu hromatina i povećana jedarca nepravilnog oblika. Kod slabo diferenciranih karcinoma (gradus III) nalazimo uglavnom pojedinačne ćelije koje su nejednolike, nepravilnih oblika, nepravilne strukture hromatina, a jedarca su istaknuta. Prisutna su i brojna gola jedra i nekrotični materijal.

U ovom radu pokušali smo da dopunimo citološke kriterijume procene stepena diferencijacije invazivnog duktusnog karcinoma dojke s obzirom na važnost ovog prognostičkog kriterijuma^{11,12}.

Metode

U ovom radu ispitano je 124 otiska biopsija bolesnica sa infiltrativnim duktusnim karcinom dojke (IDK) iz arhivskog materijala (Vojnomedicinska akademija, Beograd). Za svaki tumor dat je i histološki stepen diferencijacije. Od intraoperativnog materijala napravljeni su otisci na predmetno staklo, osušeni na vazduhu i bojani metodom po May-Grünwald Giemsi (MGG).

Za svaki od 124 karcinoma određene su sledeće morfološke karakteristike: raspored ćelija, tip i veličina grupa, veličina ćelija i jedara, odnos jedro/citoplazma, struktura hromatina, veličina, broj i oblik jedaraca, ograničenost i bazofilija citoplazme, prisustvo golih jedara, mukoidnog materijala i nekroze, varijabilnost u obliku jedara, varijabilnost ćelija u otiscima.

Prema izgledu, grupe su bile klasifikovane kao jedno-dimenzionalne, trodimenzionalne mešane kada su prisutna oba tipa nakupina u otisku, a prema veličini bile su podeljene na male (do 50 ćelija) i velike (sa više od 50 ćelija). Veličina ćelija određena je aproksimativno, prema veličini prisutnih limfocita iz periferne krvi. Na sličan način određena je i veličina jedara malignih ćelija. Ocenjen je i odnos jedro/citoplazma, a klasifikacija je izvršena prema dominant-

nom tipu ćelija, kao tip ćelija sa predominacijom jedra (više od polovine ćelijskog dijametra zauzima jedro), tip ćelija sa predominacijom citoplazme (više od polovine ćelijskog prečnika zauzima citoplazma).

Struktura hromatina klasifikovana je kao pravilna, granulirana, nepravilna sa rasvetljenjima i fina, retikularna (blastna).

Prema veličini jedaraca, ćelije su podeljene u tri kategorije: u jedrima nema jedaraca, vidljiva jedarca, povećana jedarca.

Određen je i broj jedaraca: u većini jedara jedno jedarce ili u većini jedara više od jednog jedarca.

Oblik jedaraca klasifikovan je kao pravilan (okrugao) i nepravilan.

Prema ograničenosti citoplazme, ćelije su klasifikovane na one sa oštro ograničenom i neoštro ograničenom citoplazmom.

Bazofilija citoplazme ocenjena je kao slaba i jaka.

Prisustvo golih jedara određeno je kao: prisutan mali broj golih jedara (do 50), prisutan veliki broj golih jedara (preko 50).

Prema prisustvu mukoidnog materijala otisci su klasifikovani na one u kojima nema mukoidnog materijala i one u kojima je prisutan mukoidni materijal. Takođe, otisci su podeljeni na one u kojima nema nekroze i one u kojima je prisutna nekroza.

Raznolikost u obliku jedara ocenjena je tako da su otisci u kojima preovladavaju okrugla jedra dobili ocenu +, a oni sa polimorfnim oblicima od ++ do +++.

Prema polimorfizmu ćelija otisci su podeljeni u tri kategorije: prisutne monomorfne ćelije po veličini i obliku (+), srednje izražen polimorfizam (++) i jako izražena raznolikost ćelija (+++).

Nabrojane morfološke osobine ocenjivane su u svim ćelijama u otisku, a klasifikacija je izvršena prema onima koje preovladavaju.

Prema kriterijumima koje su postavili Mouriquand i Pasquier⁸ za punktate karcinoma dojke, izvršena je klasifikacija ispitivanih otisaka po stepenu diferencijacije u tri kategorije: I – dobro diferencirani (češće pokazuju raspored ćelija u grupama koje su u jednoj ravni, sastoje se od malih ćelija sa oštro ograničenom citoplazmom koja je slabo bazofilna i koja dominira u odnosu jedro/citoplazma; jedra su mala, hromatin relativno pravilan, jedarca nema ili su vidljiva, pravilnog oblika; otisci kod dobro diferenciranih karcinoma pokazuju malu varijabilnost kako po veličini, tako i po obliku ćelija i jedara; mukoidni materijal češće je prisutan, a nekroza češće odsutna nego kod slabo diferenciranih karcinoma; prisutan je mali broj golih jedara); II – srednje diferencirani (ovo je najmanje definisana grupa jer su prema nekim osobinama slični dobro diferenciranim karcinomima – veličina grupa, odnos jedro/citoplazma, broj i oblik jedaraca, bazofilija citoplazme, a prema nekima slabo diferenciranim tumorima – raspored i veličina ćelija, veličina jedara i jedarca; po varijabilnosti ćelija nalaze se između dve prethodne kategorije); III – slabo diferencirani (kod njih su ćelije uglavnom pojedinačne ili su prisutne i male grupe trodimenzionalnog rasporeda; ćelije su velike sa neoštro ograničenom citoplazmom i dominacijom jedra; jedra su velika, struktura hromatina nepravilna ili vrlo fina, poput blasta u hematolo-

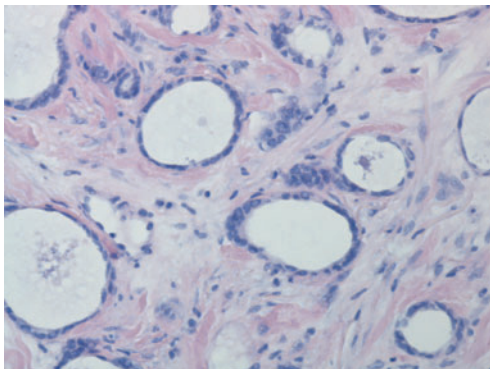
giji; jedarca su povećana, umnožena, nepravilna; varijabilnost ćelija izražena je prema veličini i obliku; mukoidni materijal češće je odsutan, a izraženo je prisustvo nekroze i goli jedara).

Reproducibilnost citološke klasifikacije prema stepenu diferencijacije određena je na šifriranim otiscima tokom dva očitavanja uzastopno u dva dana, za grupe od po 30 bolesnika.

Za statističku evaluaciju rezultata korišćen je χ^2 test, a značajnim su smatrane razlike sa $p < 0.05$.

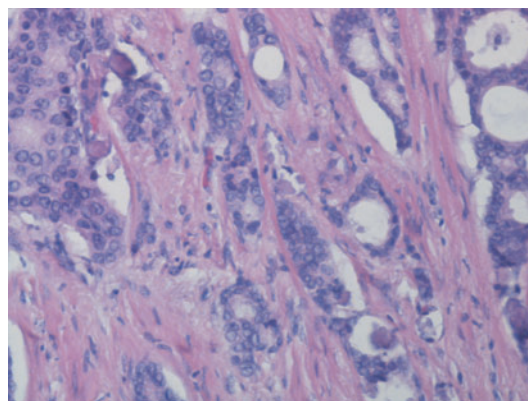
Rezultati

U ukupno 124 otiska biopsija infiltrativnog duktusnog karinoma dojke određen je citološki stepen diferencijacije na temelju detaljne citomorfološke analize, prema kriterijumima koje su dali Mouriquand i Pasquier⁸. Otisci su svrstani u tri kategorije: dobro diferencirani karcinomi, 28 otisaka biopsije; srednje diferencirani karcinomi, 38 otisaka biopsije i slabo diferencirani karcinomi, 58 otisaka biopsije (slike 1–3).

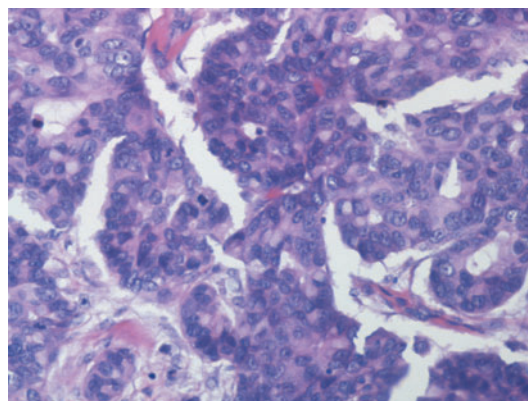


Sl. 1 – Dobro diferencirani infiltrativni duktusni karcinom dojke (patohistološki preparat, HE $\times 200$)

Prilikom provere reproducibilnosti citološke klasifikacije po stepenu diferencijacije dobijeni su sledeći rezultati. U drugom pregledu jedan dobro diferencirani karcinom klasifikovan je kao srednje diferencirani, tri srednje diferencirana tumora kao slabo diferencirani, dva kao dobro diferencirani i dva slabo diferencirana karcinoma klasifikovana su kao srednje diferencirani (tabela 1).



Sl. 2 – Srednje diferencirani infiltrativni duktusni karcinom (patohistološki preparat, HE $\times 200$)



Sl. 3 – Slabo diferencirani infiltrativni duktusni karcinom (patohistološki preparat, HE $\times 400$)

Poređenje između citološkog i patohistološkog stepena diferencijacije dato je u tabeli 2. Citološka i patohistološka klasifikacija nisu se slagale kod 34,6 bolesnica jer su 9 od 23 histološki dobro diferencirana tumora citološki definisani kao srednje diferencirani, od 63 karcinoma histološkog stepnja diferencijacije II, 12 su citološki definisani kao dobro, a 16 kao slabo diferencirani. Najmanji stepen nepodudarnosti bio je kod histološki slabo diferenciranih karcinoma (od 48 bolesnica dve su citološki definisane sa dobro diferenciranim, a četiri sa srednje diferenciranim tumorom).

Tabela 1

Reproducibilnost citološke klasifikacije infiltrativnog duktusnog karcinoma dojke (IDK) prema stepenu diferencijacije

Stepen diferencijacije IDK	Prvi pregled (n)	Drugi pregled n (%)
I	28	27 (97,3%)
II	38	33 (86,8%)
III	58	56 (94,6%)

Tabela 2

Korelacija citološkog i patohistološkog stepena diferencijacija infiltrativnog duktusnog karcinoma dojke (IDK)

Citološki stepen IDK	Patohistološki stepen (n)			Ukupno n (%)
	I	II	III	
I	14	12	2	28 (22,5)
II	9	25	4	38 (30,6)
III	0	16	42	58 (46,8)
Svega [n (%)]	23 (18,6)	53 (42,7)	48 (38,7)	124 (100,0)

U otiscima 124 IDK koji su svrstani u tri stepena diferencijacije ispitane su pojedine morfološke karakteristike. Rezultati su prikazani u tabelama 3, 4 i 5. Oni pokazuju da postoji signifikantna razlika između tri stepena citološke diferencijacije prema rasporedu ćelija u otiscima. Dobro diferencirani karcinomi najčešće pokazuju prisustvo ćelijskih grupa ($p < 0,01$), srednje diferencirani podjednako nakupina i pojedinačnih ćelija ($0,5 < p < 0,7$), a slabo diferencirani pojedinačne ćelije ($p < 0,01$). Prema tipu ćelijskih grupa, kod dobro diferenciranih karcinoma češće se javljaju jednodimenzionalne nakupine, kod srednje diferenciranih mešane, a kod slabo diferenciranih trodimenzionalne ($p < 0,01$).

Tabela 3
Morfološke osobine stepena diferencijacije I u otiscima infiltrativnog duktusnog karcinoma dojke

Morfološke osobine ćelija		n
Raspored ćelija	pojedinačne ćelije	3
	mešano	5
	grupe	20
Tip grupa	jednodimenzionalne	22
	mešane	4
	trodimenzionalne	2
Veličina grupe	male	4
	velike	24
Većina ćelija	male	28
	velike	0
Veličina jedara	mala	28
	velika	0
Odnos jedro/citoplazma	jedro dominira	13
	citoplazma dominira	15
Struktura hromatina	pravilna	23
	nepravilna	4
Veličina jedaraca	blastna	1
	nema jedaraca	9
	vidljiva	15
Broj jedaraca	povećana	4
	jedno jedarce	9
	više jedaraca	10
Oblik jedaraca	pravilan	17
	nepravilan	2
Ograničenost citoplazme	oštro ograničena	24
	nejasno ograničena	4
Bazofilija citoplazme	slaba	20
Prisustvo golih jedara	jaka	8
	malo	26
Prisustvo mukoidnog materijala	mного	2
	prisutan	0
Prisustvo nekroze	odsutan	18
	prisutna	2
Varijabilnost jedara	odsutna	26
	mala	16
	srednja	12
Varijabilnost ćelija	velika	0
	mala	23
	srednja	5
	velika	0

Dobro diferencirani karcinomi prema veličini ćelijskih grupa ne razlikuju se od srednje diferenciranih ($0,8 < p < 0,9$), ali se statistički signifikantno razlikuju od slabo diferenciranih ($p < 0,01$).

Tabela 4
Morfološke osobine stepena diferencijacije II u otiscima infiltrativnog duktusnog karcinoma dojke (IDK)

Morfološke osobine ćelija		n
Raspored ćelija	pojedinačne ćelije	1
	mešano	30
	grupe	7
Tip grupa	jednodimenzionalne	12
	mešane	16
	trodimenzionalne	10
Veličina grupe	male	5
	velike	33
Većina ćelija	male	2
	velike	36
Veličina jedara	mala	5
	velika	33
Odnos jedro/citoplazma	jedro dominira	21
	citoplazma dominira	17
Struktura hromatina	pravilna	16
	nepravilna	22
Veličina jedaraca	blastna	0
	nema jedaraca	5
	vidljiva	6
Broj jedaraca	povećana	27
	jedno jedarce	12
	više jedaraca	26
Oblik jedaraca	pravilan	24
	nepravilan	2
Ograničenost citoplazme	oštro ograničena	20
	nejasno ograničena	18
Bazofilija citoplazme	slaba	31
	jaka	7
Prisustvo golih jedara	malo	8
	mного	30
Prisustvo mukoidnog materijala	prisutan	8
	odsutan	30
Prisustvo nekroze	prisutna	13
	odsutna	25
	mala	7
Varijabilnost jedara	srednja	29
	velika	2
	mala	2
Varijabilnost ćelija	srednja	35
	velika	1

Prema veličini ćelija postoji statistički signifikantna razlika između dobro diferenciranih karcinoma sa jedne strane i srednje i slabo diferenciranih s druge, s tim da su kod stepena diferencijacije I najčešće prisutne male ćelije, a kod stepena diferencijacije II i III velike ($p < 0,01$).

Prema veličini jedara dobro diferencirani karcinomi statistički se signifikantno razlikuju od srednje i slabo diferenciranih kod kojih su češće prisutna velika jedra ($p < 0,01$) (slike 4 i 5).

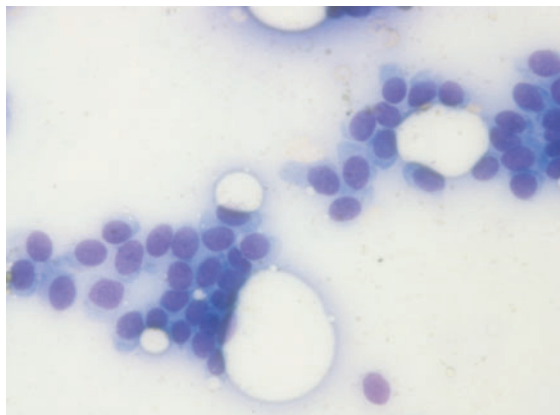
Prema odnosu jedro/citoplazma, dobro i srednje diferencirani karcinomi se ne razlikuju, ($0,3 < p < 0,5$), ali postoji statistički signifikantna razlika između ove dve grupe i slabo diferenciranih karcinoma kod kojih se češće javlja dominacija jedra nad citoplazmom ($p < 0,01$).

Što se tiče strukture hromatina, grupe dobro i srednje diferenciranih karcinoma međusobno su se statistički signifikantno razlikovale (dobro diferencirani karcinomi češće imaju pravilnu strukturu hromatina, $p < 0,01$). Grupa srednje

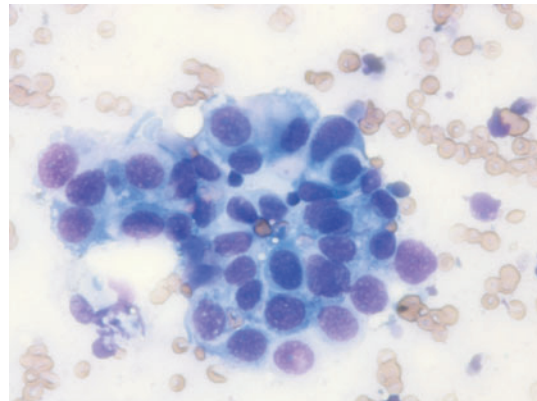
Tabela 5
Morfološke osobine stepena diferencijacije III u otiscima infiltrativnog duktusnog karcinoma dojke (IDK)

Morfološke osobine ćelija		n
Raspored ćelija	pojedinačne ćelije	28
	mešano	24
	grupe	6
Tip grupa	jednodimenzionalne	0
	mešane	0
	trodimenzionalne	58
Veličina grupe	male	43
	velike	15
Većina ćelija	male	6
	velike	52
Veličina jedara	mala	6
	velika	52
Odnos jedro/citoplazma	jedro dominira	13
	citoplazma dominira	15
Struktura hromatina	pravilna	5
	nepravilna	46
Veličina jedaraca	blastna	7
	nema jedaraca	5
	vidljiva	2
Broj jedaraca	povećana	51
	jedno jedarce	9
	više jedaraca	49
Oblik jedaraca	pravilan	5
	nepravilan	53
Ograničenost citoplazme	oštro ograničena	8
	nejasno ograničena	50
Bazofilija citoplazme	slaba	28
	jaka	30
Prisustvo golih jedara	malo	2
	mnogo	56
Prisustvo mukoidnog materijala	prisutan	2
	odsutan	56
Prisustvo nekroze	prisutna	40
	odsutna	18
Varijabilnost jedara	mala	1
	srednja	25
	velika	32
Varijabilnost ćelija	mala	2
	srednja	18
	velika	38

i slabo diferenciranih karcinoma, takođe, statistički se značajno razlikovala po češće prisutnoj nepravilnoj strukturi hromatina kod stepena diferencijacije III ($p < 0,01$).



Sl. 4 – Dobro diferencirani infiltrativni duktusni karcinom dojke (otisak biopsije, MGG × 400)



Sl. 5 – Srednje diferencirani infiltrativni duktusni karcinom dojke (otisak biopsije, MGG × 400)

Po broju jedaraca, dobro diferencirani karcinomi ne razlikuju se od srednje diferenciranih ($0,2 < p < 0,3$), ali postoji statistički značajna razlika od slabo diferenciranih IDK koji najčešće imaju više jedaraca u jednom jedru ($p < 0,01$).

Što se tiče veličine jedaraca dobro diferencirani karcinomi uglavnom nemaju vidljiva jedaraca, a ako su vidljiva, nisu povećana. Srednje i slabo diferencirani karcinomi znatno češće imaju povećana jedaraca ($p < 0,01$).

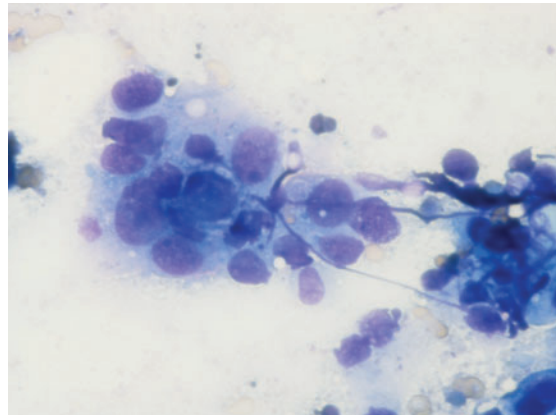
Oblik jedaraca kod dobro i srednje diferenciranih karcinoma češće je pravilan, a kod stepena diferencijacije III, češće nepravilan ($p < 0,01$).

Prema ograničenosti citoplazme dobro i srednje diferencirani karcinomi razlikuju se od slabo diferenciranih kod kojih su češće prisutne ćelije sa neoštro ograničenom citoplazmom ($p < 0,01$).

Dobro i srednje diferencirani karcinomi ne razlikuju se po bazofiliji citoplazme ($0,3 < p < 0,5$), ali, zato postoji statistički značajna razlika između ove dve grupe i slabo diferenciranih karcinoma koji češće pokazuju jaku bazofiliju ($p < 0,01$).

Prema prisustvu golih jedara postoji statistički signifikantna razlika između ispitivanih grupa, s tim da je kod dobro diferenciranih karcinoma prisutan mali broj golih jedara ($p < 0,01$).

Grupa dobro i srednje diferenciranih karcinoma u statistički značajnom broju slučajeva pokazala je prisustvo mukoidnog materijala, dok je on češće odsutan u tumorima stepena diferencijacije III ($p < 0,01$) (slika 6).



Sl. 6 – Slabo diferencirani infiltrativni duktusni karcinom dojke (otisak biopsije, MGG × 400)

Dobijena je statistički značajna razlika u prisustvu nekroze, s tim da je ona najređe pristutna kod dobro diferenciranih, a najčešće kod slabo diferenciranih karcinoma ($p < 0,01$).

Prema obliku jedara postoji statistički signifikantna razlika između tri stepena citološke diferencijacije IDK, pri čemu dobro diferencirani karcinomi pokazuju najmanju varijabilnost u obliku jedara ($p < 0,01$). Postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u raznolikosti ćelija u otiscima, s tim da najmanju varijabilnost pokazuju dobro diferencirani karcinomi ($p < 0,01$).

Diskusija

U našem ispitivanju praćenjem 15 parametara pokazali smo da postoje citološki kriterijumi na osnovu kojih se može izvršiti podela infiltrativnih duktusnih karcinoma dojke na tri stepena diferencijacije. Znaci dobre diferencijacije jesu prisustvo približno jednoslojnih grupa malih ćelija sa malim jedrima relativno pravilne strukture hromatina, malim jedarcima pravilnog oblika, oštro ograničenom citoplazmom, slabo izraženom varijabilnošću ćelija i jedara, prisustvo mukoidnog materijala i malog broja golih jedara, kao i odsustvo nekroze. Slabo diferencirani karcinomi karakterišu se prisustvom pojedinačnih ćelija ili malih, trodimenzionalnih grupa. Ćelije imaju nejasno ograničenu citoplazmu koja je bazofilna i velika jedra nepravilne strukture hromatina sa umnoženim, povećanim jedarcima nepravilnog oblika. Takođe, u otiscima je prisutna nekroza, veliki broj golih jedara i izražena varijabilnost ćelija i jedara. Najslabije definisana grupa su tumori stepena diferencijacije II, što je vidljivo iz slabije reproducibilnosti ove grupe.

Morfološki kriterijumi koji su bili značajni za podelu IDK prema stepenu diferencijacije jesu raspored ćelija u otiscima, grada grupa, struktura hromatina, prisustvo golih jedara i nekroze kao i varijabilnost u obliku jedara i ćelija. Dobro i srednje diferencirani karcinomi nisu se međusobno razlikovali prema veličini ćelijskih grupa, odnosu jedro/citoplazma, broju i obliku jedaraca, ograničenosti citoplazme i prisustvu mukoidnog materijala, ali po svim nabrojanim kriterijumima postojala je razlika u odnosu na tumore stepena diferencijacije III. Nije nađena značajna razlika između srednje i slabo diferenciranih karcinoma prema veličini

ćelija, jedara i jedaraca uz postojanje signifikantne razlike ove dve grupe od gradusa I IDK. U nama dostupnoj literaturi poseban naglasak stavlja se na raspored i odnos ćelija u razmazu, pleomorfizam jedara, veličinu i morfologiju jedara, prisustvo jedaraca, golih jedara i nekroze^{8-11,13,14,16}. Raspodela tumora prema citološkom stepenu diferencijacije u našem radu je 28 dobro diferenciranih (22,6%), 38 srednje diferenciranih (30,6%) i 58 slabo diferenciranih karcinoma (46,8%). Ova raspodela uklapa se u distribuciju koju su našle Mouriquand⁹ i Bhargava¹⁴, ali se razlikuje od drugih studija u pogledu zastupljenosti slabo diferenciranih tumora^{16,17}.

Nijedan histološki slabo diferencirani tumor nije klasifikovan kao dobro diferencirani prema citološkim kriterijumima.

Kod kvalitativne analize svakako se ne može isključiti subjektivni faktor i zato se preporučuju dodatne egzaktno metode kao što su merenje veličine jedara, DNK ploidijska, određivanje S-frakcije i apoptoze u citološkim razmazima^{2,5}.

Rezultati citološke i patohistološke analize nisu se slagali kod 43 slučaja (34,6%) što se uklapa u podatke iz literature^{2,7,15,16}. U samo dva otiska razlika je bila u dva stepena diferencijacije (1,6%). Činjenica da se citološka i patohistološka klasifikacija ne poklapaju može se tumačiti razlikama u dijagnostičkim kriterijumima. Jedna od morfoloških osobina važnih za određivanje histološkog stepena diferencijacije je stvaranje tubula, što se u citološkim preparatima ne vidi. Moguće je da pojava ćelijskih grupa odgovara formiranju tubula¹⁶. Broj mitozata važan je dijagnostički kriterijum u patohistološkim preparatima. U citološkim razmazima one se teško vide. Citologija je u prednosti što se tiče morfologije ćelija zahvaljujući sušenju citoloških preparata na vazduhu kada se koristi metoda bojenja MGG.

Zaključak

Značaj određivanja citološkog stepena diferencijacije IDK je u povezanosti zrelosti tumora, sadržaja estrogenskih i progesteronskih receptora i prognoze ishoda ovog oboljenja. Mišljenja smo da patohistološku i citološku metodu treba kombinovati zbog toga što su to komplementarne metode i razmatraju dva aspekta zrelosti IDK.

L I T E R A T U R A

1. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000; 124(7): 966–78.
2. Skrbinc B, Babic A, Čifer T, Us-Krásovec M. Cytological grading of breast cancer in Giemsa-stained fine needle aspiration smears. Cytopathology 2001; 12(1): 15–25.
3. Robles-Frías A, González-Cámpora R, Martínez-Parra D, Robles-Frías MJ, Vázquez-Cerezo T, Ota-Salaverri C, et al. Robinson cytologic grading of invasive ductal breast carcinoma: correlation with histologic grading and regional lymph node metastasis. Acta Cytol 2005; 49(2): 149–53.
4. Ohri A, Jetly D, Shukla K, Bansal R. Cytological grading of breast neoplasia and its correlation with histological grading. Indian J Pathol Microbiol 2006; 49(2): 208–13.
5. Milentijević MJ, Ilić R, Milentijević I. Cytological grading of breast carcinoma with histological correlation. J BUON 2005; 10(2): 251–6.
6. Khan N, Rana F, Afroze N, Khan MA. Cytohistomorphological grading of breast carcinoma with special reference to apoptotic rates and lymph node metastasis. Indian J Pathol Microbiol 2007; 50(3): 613–8.
7. Robinson LA, McKee G, Kissin MW. Typing and grading breast carcinoma on fine-needle aspiration: is this clinically useful information? Diagn Cytopathol 1995; 13(3): 260–5.
8. Mouriquand J, Pasquier D. Fine needle aspiration of breast carcinoma: a preliminary cytoprognostic study. Acta Cytol 1980; 24(2): 153–9.
9. Mouriquand J, Gozdan-Fior M, Villemain D, Bouchet Y, Sage JC, Mermet MA, et al. Value of cytoprognostic classification in breast carcinomas. J Clin Pathol 1986; 39(5): 489–96.

10. *Hunt CM, Ellis IO, Elston CW, Locker A, Pearson D, Blamey RW.* Cytological grading of breast carcinoma-a feasible proposition? *Cytopathology* 1990; 1(5): 287–95.
11. *Jayaram G, Elsayed EM.* Cytologic evaluation of prognostic markers in breast carcinoma. *Acta Cytol* 2005; 49(6): 605–10.
12. *Fan F, Namiq AL, Tanfik OW, Thomas PA.* Proposed prognostic score for breast carcinoma on fine needle aspiration based on nuclear grade, cellular dyscohesion and bare atypical nuclei. *Diagn Cytopathol* 2006; 34(8): 542–6.
13. *Malami SA, Sababi SM.* Relevance of modified prognostic score for breast carcinoma on fine needle aspiration cytology in a resource-poor setting. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25: 18S.
14. *McKee GT, Tildsley G, Hammond S.* Cytologic diagnosis and grading of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1999; 87(4): 203–9.
15. *Bhargava V, Jain M, Agarmal K, Thomas S, Singh S.* Critical appraisal of cytological nuclear grading in carcinoma of the breast and its correlation with ER/PR expression. *J Cytol* 2008; 25(2): 58–61.
16. *Das AK, Kapila K, Dinda AK, Verma K.* Comparative evaluation of grading of breast carcinomas in fine needle aspirates by two methods. *Indian J Med Res* 2003; 118: 247–50.
17. *Pandit AA, Parekth HJ.* Cytologic grading of breast carcinoma; comparison of four grading systems. *J Cytol* 2000; 17(1): 39–44.

Rad primljen 10. IX 2008.



Umiranje od raka jednjaka u beogradskoj populaciji u periodu od 1989. do 2006. godine

Oesophageal-cancer-derived death in the population of Belgrade in a period 1989–2006

Janko Janković*, Isidora Ratkov†, Sandra Šipetić†, Jelena Marinković‡,
Jadranka Maksimović†

Medicinski fakultet Beograd, *Institut za socijalnu medicinu, †Institut za epidemiologiju,
‡Institut za statistiku, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Rak jednjaka predstavlja šesti vodeći uzrok smrti među svim malignim tumorima u svetu (za muškarce peti, a za žene osmi). Procenjeno je oko 529 000 novih bolesnika i oko 442 000 umrlih od ovog karcinoma tokom 2007. U 2002. zabeležene su najviše standardizovane stope mortaliteta (na 100 000 stanovnika) od karcinoma ezofagusa u istočnoj Aziji (muškarci/žene 18,8/7,7) i istočnoj Africi (18,6/7,8), a najniže u srednjoj Africi (1,4/0,2) i zapadnoj Africi (1,3/0,5). Cilj ove deskriptivne epidemiološke studije bio je da se na osnovu podataka o mortalitetu analizira epidemiološka situacija raka jednjaka u beogradskoj populaciji za period od 1989. do 2006. godine. **Metode.** U analizi podataka korišćene su stope mortaliteta na 100 000 stanovnika standardizovane direktnom metodom prema populaciji sveta i proporcije. U cilju ispitivanja kretanja umiranja od raka jednjaka korišćen je linearni trend. **Rezultati.** Umrli od raka jednjaka čine 5,2% umrlih od svih malignih tumora digestivnog trakta u muškoj populaciji i 2,4% u ženskoj populaciji. U beogradskoj populaciji prosečno godišnje od raka jednjaka umiralo je 44 osobe od čega 75% muškaraca, a 25% žena. U periodu 1989–2006. godine u beogradskoj populaciji došlo je do porasta umiranja od raka jednjaka kod muškaraca ($y = 1,61 + 0,06x$, $p = 0,001$), dok kod žena nijedan od modela regresione analize nije odgovarao podacima o mortalitetu. Muškarci, u poređenju sa ženama, tri puta češće umiru od ovog malignog tumora. Stope mortaliteta za rak jednjaka rastu sa godinama starosti i najveće su kod osoba starih 70 i više godina. Značajan porast mortaliteta od karcinoma ezofagusa primećen je u starosnoj grupi 20–29 i preko 70 godina za mušku populaciju i 40–49 za žensku. **Zaključak.** Porast trenda umiranja od raka jednjaka poslednjih godina upućuje na neophodnost sprovođenja mera primarne prevencije, koje prvenstveno obuhvataju edukaciju stanovništva o faktorima rizika (pušenje, konzumiranje alkohola, vrele hrane i napitaka), rano otkrivanje ovog malignoma i adekvatno lečenje.

Ključne reči: mortalitet; jednjak, neoplazme; epidemiologija.

Abstract

Background/Aim. Oesophageal cancer is the sixth most common cause of death from all malignant tumors in the world (fifth in men, eighth in women). This cancer was estimated to account for about 529 000 new cases and about 442 000 deaths in the year 2007. In the year 2002 the highest standardized mortality rates (per 100 000 inhabitants) of oesophageal carcinoma were noticed in the East Asia (men/women: 18.8/7.7) and East Africa (18.6/7.8), while the lowest were noticed in the Middle Africa (1.4/0.2) and West Africa (1.3/0.5). The aim of this descriptive epidemiologic study was to analyze epidemiologic situation of oesophageal cancer in Belgrade population during the period 1989–2006, using mortality data. **Methods.** Mortality data were collected from the City Organization for Statistics. In data analysis we used mortality rates which were standardized directly using those of the world population as the standard, and proportions. A denominator for mortality rates was calculated using the Belgrade population which was an average of the two latest register years (1991 and 2002). In order to analyze trend mortality from oesophageal cancer we used linear trend. **Results.** In Belgrade deaths from oesophageal cancer accounted for about 5.2% of all malignant tumors of intestinal system in male population, and 2.4% in female population. This cancer is, according to standardized mortality rates (per 100 000 inhabitants), on the fifth place in Belgrade population behind colorectal, stomach, pancreatic, liver and cholecystic cancer. During the period 1989–2006 in Belgrade 44 persons died from oesophageal carcinoma on the average each year, mainly men (75%), and the rest were women (25%). In male population during the same period we noticed a significant increase in trend mortality ($y = 1.61 + 0.06x$, $p = 0.001$), while in female population the increase of mortality was not significant. The male/female oesophageal cancer mortality ratio was 3:1. Mortality rates for oesophageal cancer rise with age in both sexes and they are highest in the age group of 70 and more years. Significant increase in mortality from oesophageal cancer was noticed in age groups 20–29 and over 70 in male population, and age group 40–49 in female population. **Conclusion.** Increasing trend in oesophageal mortality suggests the necessity for improving measures of primary prevention including education about risk factors for this carcinoma (smoking, alcohol consumption, hot food and drinks), early diagnosis, and treatment.

Key words: mortality; esophageal neoplasms; epidemiology.

Uvod

U svetu 2005. godine od malignih tumora umrlo je 7,6 miliona ljudi, od čega tri četvrtine u zemljama sa srednjim i niskim nacionalnim dohotkom¹. Procenjuje se da je u 2007. godini 38,2% ljudi umrlo od malignih tumora u razvijenim, a 61,8% u zemljama u razvoju². Procene, takođe, govore da će se 2015. godine broj umrlih povećati na 9 miliona i da će dalje rasti do 11,5 miliona u 2030. godini¹.

Malignomi predstavljaju drugi uzrok smrti u razvijenim zemljama sveta sa učešćem od 26,2%, odmah iza kardiovaskularnih bolesti, dok u zemljama u razvoju sa 10,2% predstavljaju treći uzrok smrti, iza kardiovaskularnih i dijarejnih bolesti³. Umrli od malignoma digestivnog trakta čine 39,9% svih umrlih od malignih tumora u svetu⁴. Rak jednjaka predstavlja šesti vodeći uzrok smrti među svim malignim tumorima u svetu (za muškarce peti, a za žene osmi)⁵. Procenjuje se da je u svetu u 2007. godini bilo oko 529 000 novoobolelih, i da je oko 442 000 umrlo od raka jednjaka².

U 2002. godini standardizovane stope mortaliteta (na 100 000 stanovnika) od raka jednjaka veoma su se razlikovale između zemalja sveta. Najviše stope zabeležene su u istočnoj Aziji (muškarci/žene – 18,8/7,7) i istočnoj Africi (18,6/7,8), dok su najniže bile u srednjem (1,4/0,2) i zapadnom delu Afrike (1,3/0,5)⁴.

i uzroka smrti), svih malignoma (šifre 140–209, IX revizija i C00–C97, X revizija), simptoma i nedefinisanih stanja (šifre 780–799, IX revizija i R00–R99, X revizija), i svih uzroka smrti (šifre 001–999, IX revizija i A00–Z99, X revizija) iz materijala Gradskog zavoda za statistiku. Broj i sastav stanovništva Beograda prema polu i uzrastu dobijen je iz popisa stanovništva za 1991. i 2002. godinu. Imenilac za stope mortaliteta izračunat je kao prosek stanovništva za 1991. i 2002. godinu.

U analizi podataka korišćene su stope mortaliteta na 100 000 stanovnika standardizovane direktnom metodom prema populaciji sveta po Segiu¹⁰ i proporcije. U cilju ispitivanja kretanja umiranja od raka jednjaka korišćen je linearni trend.

Rezultati

U beogradskoj populaciji za period 1989–2006. godine, od malignoma digestivnog trakta prosečno godišnje umiralo je 623 muškarca i 477 žena (tabela 1). Muškarci i žene, na osnovu standardizovanih stopa mortaliteta na 100 000 stanovnika, najviše su umirali od raka debelog creva (16,0 – muškarci i 12,5 – žene), a zatim od raka želuca (9,7 i 5,6), a najmanje od raka tankog creva (0,3 i 0,3). Muškarci, u poređenju sa ženama, češće su umirali od svih vrsta malignoma digestivnog trakta, osim od raka žučne kese i raka tankog creva.

Tabela 1

Prosečan broj umrlih i prosečne standardizovane stope mortaliteta (na 100 000 stanovnika) za maligne tumore digestivnog trakta u Beogradu u periodu 1989–2006. godine

Maligni tumori (šifre bolesti) [†]	Muškarci		Žene	
	Broj umrlih	Stope mortaliteta*	Broj umrlih	Stope mortaliteta*
Jednjak (150, C15)	33	2,2	12	0,8
Želudac (151, C16)	146	9,7	87	5,6
Tanko crevo (152, C17)	5	0,3	5	0,3
Debelo crevo (153-154, C18-C21)	242	16,0	193	12,5
Jetra (155, C22)	73	4,8	51	3,3
Žučna kesa (156, C23-C24)	26	1,7	47	3,0
Pankreas (157, C25)	95	6,3	80	5,1
Neodređene lokalizacije digestivnog trakta (159, C26)	3	0,2	2	0,1

*Standardizovane prema populaciji sveta¹⁰; [†]Međunarodne klasifikacije bolesti, povreda i uzroka smrti, po IX i X reviziji

Postoje dva histopatološka tipa raka jednjaka: skvamozni i adenokarcinom. Skvamozni tip češće se javlja i obolevanje od ovog tipa karcinoma jednjaka održava se konstantnim. Poslednjih tridesetak godina u razvijenim zemljama sveta (Evropa, Amerika, Australija) dolazi do naglog porasta obolevanja od adenokarcinoma, a kao posledica toga do porasta umiranja od raka jednjaka⁶⁻⁹.

Cilj ove deskriptivne epidemiološke studije bio je da se na osnovu podataka o mortalitetu analizira epidemiološka situacija raka jednjaka u beogradskoj populaciji za period od 1989. do 2006. godine.

Metode

U ovoj studiji korišćeni su podaci o umrlima od malignih tumora digestivnog trakta (šifre 150–159, po IX i C15–C26 po X reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti, povreda

U beogradskoj populaciji umiralo je prosečno godišnje 44 osobe od raka jednjaka, od čega 75% muškaraca, a 25% žena (tabela 2). U periodu 1989–2006. godine u beogradskoj populaciji došlo je do porasta umiranja od raka jednjaka kod muškaraca ($y = 1,61 + 0,06x$, $p = 0,001$), dok kod žena nije dan od modela regresione analize nije odgovarao podacima o mortalitetu. U muškoj populaciji prosečna standardizovana stopa mortaliteta (na 100 000 stanovnika) za rak jednjaka iznosila je 2,2, a u ženskoj 0,7.

Učešće umrlih od raka jednjaka u strukturi umiranja od svih malignih tumora iznosilo je za muškarce 1,6%, a za žene 0,7%, a u strukturi umiranja od malignih tumora digestivnog trakta 5,2% za muškarce i 2,4% za žene (tabela 3).

Kod oba pola prosečne uzrasnospecifične stope mortaliteta za period 1989–2006. godine rasle su sa godinama starosti i to počevši od tridesete godine života kod žena i dvadesete kod muškaraca (tabela 4). Stope mortaliteta bile su 2,1–6,5

Tabela 2
Broj umrlih, sirove i standardizovane stope mortaliteta* (na 100 000 stanovnika) za rak jednjaka u Beogradu u periodu 1989–2006. godine

Godine	Muškarci			Žene		
	Broj umrlih	Sirove stope mortaliteta	Standardizovane stope mortaliteta*	Broj umrlih	Sirove stope mortaliteta	Standardizovane stope mortaliteta*
1989.	27	3,5	1,9	7	0,8	0,4
1990.	24	3,1	1,7	13	1,6	0,9
1991.	28	3,7	1,9	8	0,9	0,5
1992.	28	3,7	1,9	14	1,7	0,9
1993.	29	3,8	1,9	15	1,8	0,8
1994.	30	3,9	2,0	10	1,2	0,6
1995.	21	2,8	1,4	11	1,3	0,7
1996.	26	3,4	1,7	7	0,8	0,5
1997.	37	4,9	2,6	13	1,6	0,8
1998.	44	5,8	2,9	7	0,8	0,5
1999.	25	3,3	1,7	13	1,6	0,8
2000.	37	4,8	2,5	11	1,3	0,7
2001.	38	4,9	2,6	19	2,3	1,2
2002.	30	3,9	2,0	9	1,1	0,6
2003.	41	5,4	2,7	7	0,8	0,5
2004.	43	5,6	3,0	15	1,8	0,9
2005.	39	5,1	2,6	7	0,8	0,4
2006.	38	4,9	2,7	19	2,3	1,1
Prosek	33	4,3	2,2	11	1,4	0,7

*Standardizovane prema populaciji sveta ¹⁰

Tabela 3
Procentualno učešće umrlih od raka jednjaka među umrlima od malignih tumora digestivnog trakta i među umrlima od svih malignih tumora u Beogradu u periodu 1989–2006. godine

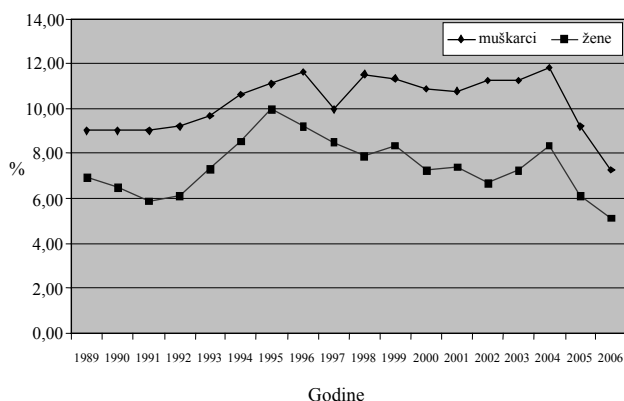
Godine	Učešće umrlih od raka jednjaka među umrlima od malignih tumora digestivnog trakta (%)		Učešće umrlih od raka jednjaka među umrlima od svih malignih tumora (%)	
	Muškarci	Žene	Muškarci	Žene
	1989.	5,4	1,9	1,8
1990.	4,7	3,2	1,4	0,9
1991.	5,1	1,9	1,7	0,6
1992.	4,8	3,2	1,5	0,9
1993.	4,7	3,4	1,5	0,9
1994.	5,4	2,4	1,6	0,7
1995.	3,7	2,4	1,1	0,7
1996.	4,3	1,5	1,3	0,4
1997.	6,0	2,9	1,7	0,8
1998.	6,8	1,5	2,0	0,4
1999.	4,3	2,5	1,2	0,7
2000.	5,7	2,2	1,7	0,6
2001.	5,6	3,7	1,7	0,9
2002.	4,2	1,7	1,3	0,5
2003.	6,0	1,2	1,6	0,3
2004.	5,9	2,7	2,1	0,8
2005.	5,3	1,1	1,8	0,4
2006.	5,1	3,4	1,8	0,9
Prosek	5,2	2,4	1,6	0,7

Tabela 4
Prosečne uzrasnospecifične stope mortaliteta (na 100 000 stanovnika) i trend umiranja od raka jednjaka u periodu 1989–2006. godine

Uzrasne grupe	Prosečne uzrasno specifične stope mortaliteta (na 100 000 stanovnika)	Linearni trend	Vrednost <i>p</i>
Muškarci			
≤ 19	0		
20–29	0,1	$y = -1,76 + 0,03x$	0,03
30–39	0,2	$y = 0,53 - 0,04x$	0,08
40–49	2,2	$y = 1,51 + 0,07x$	0,36
50–59	9,5	$y = 7,69 + 0,19x$	0,26
60–69	13,8	$y = 11,81 + 0,21x$	0,34
70+	17,8	$y = 7,99 + 1,03x$	0,00
Žene			
≤ 19	0		
20–29	0		
30–39	0,1	$y = 0,11 + 0,01x$	0,89
40–49	0,4	$y = -0,04 + 0,05x$	0,09
50–59	1,7	$y = 1,05 + 0,07x$	0,33
60–69	3,2	$y = 3,22 - 0,01x$	0,96
70+	7,7	$y = 8,20 - 0,06x$	0,70

puta više kod muškaraca nego kod žena. Najniža stopa mortaliteta bila je u uzrasnoj grupi 20–29 godina za muškarce i 30–39 godina za žene, a najviša kod osoba starih 70 i više godina kod oba pola. U periodu od 1989. do 2006. godine, došlo je do porasta umiranja od raka jednjaka u uzrastu 20–29 godine ($y = -1,76 + 0,03x$, $p = 0,03$) i 70 i više godina ($y = 7,99 + 1,03x$, $p = 0,00$) kod muškaraca, a kod žena u uzrastu 40–49 godina ($y = -0,04 + 0,05x$, $p = 0,09$). U ostalim uzrasnim grupama, kod oba pola, nije uočena statistički značajna razlika.

Procentualno učešće nedefinisanih uzroka smrti u svim uzrocima umiranja u Beogradu za period od 1989–2006. godine, prikazan je na slici 1. U periodu od 1989. do 2006. u beogradskoj populaciji posle porasta procentalnog učešća nedefinisanih uzroka smrti u svim uzrocima umiranja i to kod oba pola, došlo je do opadanja tokom 2005. i 2006. godine.



Sl. 1 – Procentualno učešće nedefinisanih uzroka smrti za sve uzroke umiranja u Beogradu u periodu 1989–2006. godine

Diskusija

U ovoj studiji korišćeni su podaci o mortalitetu za rak jednjaka jer su oni, u poređenju sa podacima o obolevanju, kvalitetniji za sagledavanje epidemiološke situacije raka jednjaka. Oni nam mogu približno govoriti o incidenciji jer se radi o malignomu sa kratkim preživljavanjem i fatalnim ishodom. Tokom poslednjih osamnaest godina u beogradskoj populaciji dolazi do opadanja nedefinisanih uzroka smrti u svim uzrocima umiranja.

U muškoj populaciji Beograda prisutan je porast umiranja od raka jednjaka, što može jednim delom da bude rezultat porasta obolevanja od ovog malignoma, a drugim delom rezultat lošijeg preživljavanja usled kasnog otkrivanja bolesti u neizlečivoj fazi i neadekvatne terapije.

U ženskoj populaciji nije došlo do značajnog porasta umiranja od raka jednjaka, mada podaci o mortalitetu ukazuju na blagi porast umiranja.

U visokorizičnim područjima za rak jednjaka dolazi do opadanja obolevanja od ovog malignoma, dok se u niskorizičnim područjima (severna Evropa i Amerika) beleži porast obolevanja¹¹. Poslednjih tridesetak godina u razvijenim zemljama sveta (Evropa, Amerika, Australija) dolazi do naglog porasta obolevanja od adenokarcinoma jednjaka^{6–9}.

Umrli od raka jednjaka čine 5,2% umrlih od malignoma digestivnog trakta u muškoj i 2,4% u ženskoj populaciji Beograda. U svetu na osnovu standardizovanih stopa mortaliteta, rak jednjaka zauzima četvrto mesto među malignomima digestivnog trakta (iza raka želuca, kolona i rektuma i raka jetre)⁴, a u beogradskoj populaciji peto mesto (iza raka kolona i rektuma, želuca, pankreasa i jetre) u muškoj i šesto mesto (iza raka kolona i rektuma, želuca, pankreasa, jetre i žučne kese) u populaciji žena. U razvijenim zemljama sveta rak jednjaka je na petom mestu (iza raka kolona, želuca, jetre i pankreasa), a u zemljama u razvoju na trećem mestu (iza raka jetre i želuca)⁴.

U periodu 1989–2006. godine u beogradskoj populaciji, prosečna standardizovana stopa mortaliteta (na 100 000) za rak jednjaka bila je 2,2 za muškarce i 0,8 za žene. U zemljama južne Evrope, kao što su Albanija (2,7), Bosna i Hercegovina (3,7), Hrvatska (5,8), Italija (3,4) i Slovenija (4,8), stope mortaliteta (na 100 000 stanovnika) za muškarce veće su od stopa mortaliteta zabeleženih u Beogradu⁴. Nasuprot tome, stope mortaliteta (na 100 000 stanovnika) za rak jednjaka u ženskoj populaciji Beograda slične su stopama mortaliteta u drugim zemljama južne Evrope (Albanija 0,6; Bosna i Hercegovina 0,7; Hrvatska 0,8; Italija 0,7 i Slovenija 0,9)⁴.

Najviše standardizovane stope mortaliteta za rak jednjaka zabeležene su u Etiopiji (muškarci/žene – 27,4/9,8), Keniji (22/11), Kini (21,6/9,6), Turkmenistanu (20,4/13,2), Fidžiju (20,0/10,2), Mongoliji (17,6/16,1), a najniže u zemljama zapadne (1,3/0,5), srednje (1,4/0,2) i severne Afrike (2,1/1,4), kao i u Polineziji (1,9/1,3), zemljama centralne Amerike (2,0/0,8) i zapadne Azije (2,7/1,8)^{4,12}.

U beogradskoj populaciji muškarci tri puta češće umiru od raka jednjaka nego žene. U niskorizičnim oblastima sveta razlike u obolevanju od raka jednjaka su velike i kreću se od 5–10:1 u korist muškaraca, npr. u istočnoj Evropi iznose 7:1, mada je u visokorizičnim oblastima, kao što su Afrika i Azija taj odnos skoro jednak^{5,12}. Podaci o mortalitetu potvrđuju ovo pravilo. Tako je, npr, razlika među polovima (muškarci:žene) u niskorizičnim područjima, Austriji (5,4:1), Francuskoj (7,2:1), Nemačkoj (5:1) i Hrvatskoj (7,3:1) velika, dok je u visokorizičnim područjima, Etiopiji (2,8:1), Kini (2,25:1) i Keniji (2:1) mala⁴. U nekim oblastima, kao što su Transkeja i Gombad više obolevaju žene¹³.

Prosečne uzrasnospecifične stope mortaliteta (na 100 000 stanovnika) za rak jednjaka u beogradskoj populaciji rastu sa godinama starosti kod oba pola. Umrlih od raka jednjaka nema kod ženskih osoba mlađih od 30 godina i kod muških osoba mlađih od 20 godina, dok su najmanje razlike u učestalosti umiranja između muškaraca i žena u uzrasnim grupama 30–39 i 70 i više godina.

U drugim zemljama sveta broj umrlih od raka jednjaka, takođe, raste sa godinama starosti⁴.

Analizirajući umiranje po uzrasnim grupama, u Beogradu, u periodu od 1989. do 2006. godine, uočen je značajan porast umiranja od raka jednjaka kod muškaraca u uzrastu od 20–29 i iznad 70 godina i kod žena u uzrastu od 40–49 godina.

Zaključak

Umrli od raka jednjaka čine 5,2% svih umrlih od malignih tumora digestivnog trakta u muškoj populaciji i 2,4% u ženskoj. Muškarci u poređenju sa ženama tri puta češće umiru od ovog malignog tumora. U periodu 1989–2006. godine u Beogradu došlo je do značajnog porasta umiranja od raka jednjaka u muškoj populaciji, dok je u populaciji žena bio

prisutan blagi porast umiranja. Trend porasta umiranja po uzrasnim grupama dobijen je za muškarce uzrasta 20–29 i 70 i više godina, kao i za žene uzrasta 40–49 godina. Porast trenda umiranja od raka jednjaka poslednjih godina upućuje na neophodnost sprovođenja mera primarne prevencije, koje prvenstveno obuhvataju edukaciju stanovništva o faktorima rizika (pušenje, konzumiranje alkohola, vrela hrane i napitaka), rano otkrivanje ovog malignoma i adekvatno lečenje.

L I T E R A T U R A

1. *World Health Organization*. The World Health Organization's fight against cancer: strategies that prevent, cure and care. Geneva: WHO; 2007.
2. *Garcia M, Jemal A, Ward EM*. Global Cancer Facts & Figures 2007. American Cancer Society 2007. [cited 2008, January 9]. Available from: <http://www.cancer.org/downloads/>
3. *Lopez AD, Mathers CD, Ezgati M, Jamison DT, Murray CJ*. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367(9524): 1747–57.
4. *Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM*. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0. Lyon: IARC; 2004.
5. *Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P*. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2): 74–108.
6. *Lukanich JM*. Section I: epidemiological review. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 15(2): 158–66.
7. *Wei JT, Shabeen N*. The changing epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *Semin Gastrointest Dis* 2003; 14(3): 112–27.
8. *Vizcaino AP, Moreno V, Lambert R, Parkin DM*. Time trends incidence of both major histologic types of esophageal carcinomas in selected countries, 1973-1995. *Int J Cancer* 2002; 99(6): 860–8.
9. *Nyrén O, Adami HO*. Esophageal cancer. In: *Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D*, editors. *Textbook of Cancer Epidemiology*. New York: Oxford University Press; 2002. pp. 137–161.
10. D'apres:United nations World Population Prospects 1990. New York: United Nations; 1991.
11. *Boffetta P, Brennan P, Saracci R*. Neoplasms. In: *Detels R, McEwen J, Beaglehole R, Tanaka H*, editors. *Oxford textbook of public health*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2002.
12. *Blot WJ*. Esophageal cancer trends and risk factors. *Semin Oncol* 1994; 21(4): 403–10.
13. *Li JY, Ershow AG, Chen ZJ, Wacholder S, Li GY, Guo W, Li B, Blot WJ*. A case-control study of cancer of the esophagus and gastric cardia in Linxian. *Int J Cancer* 1989; 43(5): 755–61.

Rad primljen 29. IX 2008.



The value of sentinel lymphadenectomy in radical operative treatment of cervical cancer

Značaj sentinel limfadenektomije kod radikalnog hirurškog lečenja karcinoma cerviksa

Vladimir Pažin*, Svetlana Dragojević*, Željko Miković*, Milan Đukić*, Snežana Rakić*, Jelena Marinković†, Dejan Filimonović*, Barbara Damjanović-Pažin*

*Clinic of Gynecology and Obstetrics "Narodni front", Belgrade, Serbia;
 Medical School, †Institute for Medical Statistics, Belgrade, Serbia

Abstract

Background/Aim. Therapy of the early stages of cervical carcinoma is surgical or radiation therapy, and for advanced stages chemoradiotherapy. Pelvic and paraaortic lymphadenectomy in early stages offers the most important prognostic factor for survival. To evaluate the method and possible influence on surgical staging and therapy of the disease, we performed sentinel node (SN) identification and excision during open radical hysterectomy and lymphadenectomy in stage Ib-IIa cervical carcinoma. **Methods.** Fifty patients initially diagnosed with invasive squamous-cell cervical cancer stage Ib-IIa were included in the study. Only blue dye was used for sentinel node mapping. During the surgery sentinel nodes were identified and sent to histopathology separately from the other lymph nodes. After lymphadenectomy, radical hysterectomy was performed. **Results.** The mean age of our fifty patients was 49.10 years (SD = 5.92), and the mean number of extracted lymph nodes per patient was 25.78 (SD = 5.58). The number of sentinel nodes identified per patient was between 0 and 5, mean 2.60 (SD = 1.54). There were no inframesenteric paraaortic sentinel nodes found among the patients. The dominant tumor grades were 1 and 2, 40% and 50% respectively, and 37 out of 50 patients (74%) had tumor diameter less than 2 cm. In four patients (8%) SN were not identified. In the rest of 46 patients the presence of SN was bilateral (19 patients, 38%) or unilateral (27 patients, 54%). Positive SN were found in 17 patients (34%), and negative in 29 patients (58%). Out of the whole group of patients (50), 21 of them (42%) had positive lymph nodes (LN). In the crosstab statistics, no differences were noticed in the group without SN found, in comparison with tumor grade and diameter. Finally, our test showed sensitivity of 85% (SE = 8%), specificity 100%, positive predictive value of 100%, negative predictive value of 89.6% (SE = 5.6%), and effectiveness of 93% (SE = 3.6%) regarding sentinel lymphadenectomy. **Conclusion.** This method of sentinel lymph node identification is simple, but not reliable enough to support further laparoscopic SN excision in order to make the final decision about the treatment of cervical cancer.

Key words:

uterine cervical neoplasms; neoplasm metastasis; sentinel lymph node biopsy; hysterectomy; prognosis.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Terapija za karcinom cerviksa početne faze je hirurška ili zračna, dok se za poodmakle faze primenjuje hemoradioterapija. Limfadenektomija pelvisa i paraovarijuma u početnim fazama obezbeđuje najvažniji faktor prognoze preživljavanja. Cilj ove studije bio je da se odredi metoda i njen mogući uticaj na hirurško utvrđivanje faze i terapije primenom identifikacije sentinelnog čvora (*sentinel node* – SN) i ekscizije tokom otvorene radikalne histerektomije i limfadenektomije karcinoma cerviksa faze Ib – Ia. **Metode.** U studiju je bilo uključeno 50 bolesnica sa početnom dijagnozom skvamoznog karcinoma cerviksa faze Ib – Ia. Za mapiranje sentinelnog čvora bilo je primenjeno samo plavo bojenje. Tokom hirurške intervencije vršena je identifikacija i slanje sentinelnih čvorova na histopatološku analizu odvojeno od ostalih limfnih čvorova. Posle limfadenektomije vršena je histerektomija. **Rezultati.** Prosečna starost ispitivanih bolesnica bila je 49,10 godina (SD = 5,92), a srednji broj ekstrahovanih limfnih čvorova po bolesnici bio je 25,78 (SD = 5,58). Broj identifikovanih sentinelnih čvorova po bolesnici bio je 0–5, prosečno 2,60 (SD = 1,54). Kod bolesnica nisu nađeni inframezenterični sentinelni čvorovi. Dominantni gradusi tumora bili su 1 i 2, 40% i 50%, respektivno, dok je 37 od ukupno 50 bolesnica (74%) imalo tumor prečnika ispod 2 cm. Kod četiri (8%) bolesnice SN nije identifikovan, ali je kod preostalih 46 bolesnica SN bio obostran, (n = 19; 38%), ili jednostran, (n = 27; 54%). Pozitivni SN nađen je kod 17 (34%) bolesnica, a negativni kod 29 (58%). Od ukupnog broja bolesnica (n = 50) cele grupe, 21 (42%) imala je pozitivne limfne čvorove. Uporedna statistika nije pokazala razlike u grupi bez SN u pogledu gradusa i prečnika tumora. Najzad, ispitivanje je pokazalo osetljivost 85% (SE = 8%), specifičnost 100%, pozitivnu prediktivnu vrednost 100%, negativnu prediktivnu vrednost 89,6% (SE = 5,6%) i efikasnost 93% (SE = 3,6%) sentinelnih limfadenektomije. **Zaključak.** Ova metoda identifikacije sentinelnog limfnog čvora spada u jednostavne, ali nedovoljno pouzdane za podršku dalje laparoskopske ekscizije SN da bi se donela krajnja odluka o tretmanu karcinoma cerviksa.

Ključne reči:

grlič materice, neoplazme; neoplazme, limfne metastaze; limfni čvorovi, strážarski, biopsija; histerektomija; prognoza.

Introduction

The global incidence of almost 400 000 cases and the annual death rate of nearly half the previous estimate qualifies cervical cancer as one of the greatest XXI century problems¹. Whereas preinvasive disease makes no problem after diagnosis, invasive cervical cancer still remains an issue of debate on therapeutic approach, particularly in the early stages. So far, a management plan depends not only on the anatomical extent of the disease, but also on age and general health of a patient². "The staging of cancer of the cervix is a clinical appraisal, preferably confirmed in a patient under anesthesia; it cannot be changed later if findings at operation or subsequent treatment reveal further advancement of the disease"². With the aim to achieve utmost accuracy in determining clinical staging, we occasionally use, apart from physical examination, radiography, colposcopy, cystoscopy, proctosigmoidoscopy, intravenous pyelogram (IVP) and barium enema. Lymphography, computerized tomography, magnetic resonance imaging, arteriography, venography, laparoscopy and hysteroscopy are not recommended for staging, as they have not been standardized². It is usual for early stages to be treated by surgery or radiation therapy, and for advanced stages to be treated by chemoradiotherapy². Pelvic and paraaortic lymphadenectomy in early stages offers the most important prognostic factor for survival³. Whether it should influence the decision about radical surgery or radiotherapy and in which cases, remains to be discussed⁴. One question, however, seems to be answered: brachytherapy is much more effective with the uterus *in situ*. Also, there are some authors who support the opinion on therapeutic benefit in dissection of positive, enlarged lymph nodes, so that doses of radiotherapy can be successful in eradication of metastatic disease⁵⁻⁷. High morbidity in patients who undergo radical surgery followed by radiotherapy makes many surgeons avoid surgery in case of lymph node involvement in order to improve life quality and retain good results⁸.

Therefore, the assessment of lymph node (LN) status seems to be important for the decision regarding the treatment plan⁹. Whether sentinel nodes (SN) represent the LN status of the region is still questionable.

Sentinel node mapping is performed using blue dye and/or ⁹⁹Tc. After Malur¹⁰ and Levenback et al.¹¹, the accuracy of the combined method is between 90 and 100%, compared to 50–70% when using blue dye and ⁹⁹Tc separately¹²⁻¹⁵. Recently, Marchiolo et al.¹⁶ reported the false-negative rate of 12.5% which lowers a negative predictive value down to 87.5%, as the most important issue.

The aim of this prospective study was to evaluate SN mapping using blue dye, as the representative of the LN status. This would potentially lead to a better judgement in deciding whether to perform radical hysterectomy in patients with cervical cancer at an early stage, all on the basis of minimally invasive surgery (endoscopy)¹⁷⁻¹⁹.

Methods

The number of radical hysterectomies performed in our clinic slightly varies, it is about 140 annually for the past five years. This number represents a failure of prevention programs, as well as the concentration of cases in a couple of centers in our country.

Every patient with invasive cervical cancer has to be examined by a board of physicians, and after their considering the case, the decision on therapeutic approach is made. That is a general rule. After that, patients are referred for surgery stay in our clinic, and the others are sent into the regional oncology centers for radio- and chemotherapy.

Our study group consisted of 50 patients, randomly selected among those with invasive squamouscell cervical cancer, clinically staged as FIGO stage Ib-IIa and referred for radical hysterectomy. The research lasted from March 2003 to December 2004.

For SN identification we chose only blue dye for two reasons: firstly, the easy-performing method offers chances to be widely accepted; secondly, and more importantly, the use of ⁹⁹Tc as a standard procedure is still not feasible in our clinic.

Thirty minutes prior to operation we injected 3 mL of blue dye in each side of cervix (clock position 3 and 9)²⁰. During the course of the procedure we identified SN, excised them and sent them to histopathology separately from the others. After that we performed paraaortic lymphadenectomy up to the inferior mesenteric artery, bilateral pelvic lymphadenectomy, and finally, radical class III hysterectomy.

All relevant data underwent statistical analysis. We used descriptive statistics, frequency tables, logistic regression, Student *t* test, crosstabs and χ^2 test.

Results

Our study lasted 22 months, and all the radical hysterectomies were performed by the authors of this paper.

The mean age of our patients was 49.10 years (SD = 5.92) in the 38–67 age group.

Twenty patients (40%) had grade I tumor, 25 (50%) had grade II tumor, the remaining 5 patients (10%) had grade III tumor.

A tumor smaller than 2 cm in diameter was found in 37 patients (74%). We found 11 (22%) cases with tumors between 2 and 4 cm in diameter, and 2 cases (4%) with tumors larger than 4 cm in diameter. The correlation between nodal metastases and the tumor size fits relevant data²¹.

The mean number of extracted lymph nodes per patient was 25.78 (SD = 5.58), ranging from 15 to 39.

The number of SN identified per patient varied between 0 and 5, with the mean value of 2.60 (SD = 1.54).

There were no inframesenteric paraaortic SN found in the group of patients, yet in four patients (8%) nodes of that location were positive.

In four patients (8%) SN were not identified and in all the statistics they were treated as missing.

In the rest 46 patients the presence of SN was bilateral (19 patients, 38%) or unilateral (27 patients, 54%). The positive SN were found in 17 patients (34%) and negative in 29 patients (58%).

Out of the whole group of patients (n = 50), 21 of them (42%) had positive LN.

Crosstab statistics showed no difference between "no SN found" group and the rest of the patients, regarding tumor grade and diameter.

In five cases (10%) we noticed complete staining of the posterior leaf of the broad ligament.

Our test showed sensitivity of 85% (SE = 7.98%), specificity of 100% (SE = 0%), positive predictive value of 100% (SE = 0%), negative predictive value of 89.6% (SE = 5.6%) and effectiveness of 93% (SE = 3.6%).

Discussion

Clinical staging of cervical cancer has, so far, been mandatory in defining the extent of the disease, and radical hysterectomy, with pelvic and paraaortic lymphadenectomy, is the mainstay of therapy for the early stages (Ib-IIa). Although confident enough to discover parametrial infiltration, clinical examination is not reliable in discovering the nodal metastatic disease.

Additional diagnostic tools that we use in an attempt to check up lymph node status are not, unfortunately, accurate enough²²⁻²⁴. That is the reason why we often exceed limits of an adequate therapy in terms of an overtreatment or undertreatment. In our attempt to tailor the treatment to the measure of the disease, we turn to surgical staging in order to obtain relevant data. On the other hand, surgical staging would be potentially beneficial only if we could individualize treatment and perform it less radically in some cases (nerve sparing surgery, preservation of fertility, better clinical outcome, etc)²²⁻²⁸.

Metastases in LN are the predictors of bad prognosis in the early stages of cervical cancer³. They put the patient into the high-risk group for adjuvant oncological therapy, which is almost inevitable. That is the reason we all want to know about the LN status before radical surgery, if possible before systemic lymphadenectomy, as well.

The matter of debate is the question of whether SN could represent LN status with acceptable probability or not. If yes, the next question is about the method of sentinel mapping, which should be as simple and efficient as it could be. Finally, the answer is yet to come if there is any real benefit of sentinel biopsy.

The central point of our work is the evaluation of our method of SN mapping by the use of blue dye only.

As it has previously been said, the combination of blue dye injection and ⁹⁹Tc lymphography significantly improves the accuracy of SN detection according to numerous authors, but the data are still inconsistent²⁹⁻³¹. However, it is not applied in our clinic as a routine procedure and, probably, neither it is in many other clinics. Besides, someone will find lymphography not so convenient for the patient. On the other hand, injection of blue dye is a simple

and convenient procedure, short-lasting and performed while a patient is already under general anesthesia for the surgery^{32,33}.

We choose to inject the contrast in clock positions 3 and 9 of the cervix rather than to inject it in the tumor itself, in order to prevent additional metastatic spread and achieve bilateral mapping. We found the volume of 3 ml to each side optimal regarding cervical compliance and staining potential in several testings before starting the study²⁰. We choose a 30-minute period of time because it enables at least pelvic SN staining, during which we usually do the necessary preparations of the operative field.

The mean age of 49 years reveals a typical group of patients^{2,21}.

We choose the most common histopathological type, squamous-cell carcinoma, supposing that merging with other types (*ie* adenocarcinoma) may potentially influence the results.

The distribution of tumor sizes and histological tumor grades is listed in the results. The percentage of lymph node involvement according to the tumor size fits the other relevant data.

An average number of lymph nodes in pelvis is about 50 and changes during a lifetime. Our lymphadenectomy of 25–26 LN per patient seems to represent the European standard³⁴.

The mean number of 2.6 SN per patient (range from 0–5) would be close to our intentions³⁵. Unfortunately, in four patients (8%) we could not find SN at all. In the subsequent statistics they were treated as missing, but that fact affected sensitivity (drop to 85%) and effectiveness (drop to 93%). Furthermore, we could not find any inframesenteric paraaortic SN in the whole group of patients. It is worth repeating that we have performed inframesenteric paraaortic lymphadenectomy for Benedetti-Panici³⁶ reasons, and because this region is laparoscopically easily accessible. However, our finding is not in correlation with other data showing about 9% paraaortic SN found in stage Ib1, marking this location as the first place of metastatic spread in about 9% in stage Ib1^{10,11,37-39}. Perhaps, we would have found some SN performing complete paraaortic lymphadenectomy, but then, the question of sentinel mapping would arise again. Also, the time distance from dye injection to SN excision (30–35 min) could have been rather short for LN staining. Still, we have 8% inframesenteric paraaortic LN positive in stages Ib-IIa, all of them with positive pelvic SN, therefore, not influencing the statistics.

The percentage of lymph node involvement according to the stage of disease (42%) in our material is significantly higher than in other reports (about 30)²¹. Reevaluation of histopathological materials showed no understaging.

In the group of patients (n = 4; 8%) without SN found, there was no difference regarding the tumor grade and diameter when compared to the rest of the patients (n = 46; 92%).

In five cases, besides SN being found, a complete staining of the posterior leaves of the broad ligaments occurred. That finding could be in correlation with the recent

results showing parametrial extension in 7% of Ib stage patients and 34% of IIb stage patients⁴⁰.

Our method for SN mapping is simple, fast and comfortable both for the patient and the doctor, yet having comparable values³⁰. The shortcomings are less efficiency and lower negative predictive value than in the more sophisticated, combined⁹⁹Tc + blue dye lymphography⁴¹. Having in mind that even the combined method has not yet convinced gynecologic oncologists in its superiority and necessity, we think that there is some space for this procedure in selected cases. Perhaps, a part of the problem regarding the

extended field radiation could be solved by performing excision of all inframesenteric paraaortic lymph nodes as the first step. After that, pelvic SN mapping could be useful in some cases.

Conclusion

This method of sentinel lymph node identification is simple, but not reliable enough to support further laparoscopic SN excision in order to make the final decision about the treatment of cervical cancer.

R E F E R E N C E S

1. *Parkin DM, Pisani P, Ferlay J.* Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80(6): 827–41.
2. *Philp J DiSaia, William T. Creasman.* Clinical Gynecologic Oncology. St. Louis: Mosby; 1981.
3. *Alvarez RD, Soong SJ, Kinney WK, Reid GC, Schray MF, Podratz KC,* et al. Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have nodal metastasis at the time of radical hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989; 35(2): 130–5.
4. *Roca I, Caresia AP, Gil-Moreno A, Pijarre P, Aguade-Bruix S, Castell-Conesa J,* et al. Usefulness of sentinel lymph node detection in early stages of cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(10): 1210–6.
5. *Cosin JA, Fowler JM, Chen MD, Paley PJ, Carson LF, Twigg LB.* Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma: the case for lymph node debulking. *Cancer* 1998; 82(11): 2241–8.
6. *Moore DH, Stehman FB.* What is the appropriate management of early stage cervical cancer (International Federation of Gynecology and Obstetrics stages I and IIA), surgical assessment of lymph nodes, and role of therapeutic resection of lymph nodes involved with cancer? *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996; 21: 43–6.
7. *Downey GO, Potish RA, Adcock LL, Prem KA, Twigg LB.* Pretreatment surgical staging in cervical carcinoma: therapeutic efficacy of pelvic lymph node resection. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160(5 Pt 1): 1055–61.
8. *Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P,* et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350(9077): 535–40.
9. *Khinkova N, Gorchev G, Tsvetkov Ch, Tomov S.* Sentinel lymph dissection in cervical cancer—prognostic factors. *Akush Ginekolog* 2005; 44(4): 13–8. (Bulgarian)
10. *Malur S, Krause N, Köhler C, Schneider A.* Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 80(2): 254–7.
11. *Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Lin WM, Erdman W, Deavers M,* et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 2002; 20(3): 688–93.
12. *Gipponi M.* Clinical applications of sentinel lymph-node biopsy for the staging and treatment of solid neoplasms. *Minerva Chir* 2005; 60(4): 217–33.
13. *Wydra D, Sawicki S, Emerich J, Romanowicz G.* Lymphoscintigraphy in radical vaginal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2004; 7(2): 187–8.
14. *Gorchev G, Khinkova N, Tomov S, Tsvetkov Ch.* Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node dissection in cervical uterine cancer. *Akush Ginekolog* 2005; 44(2): 13–7. (Bulgarian)
15. *Niikura H, Okamura C, Akabira J, Takano T, Ito K, Okamura K,* et al. Sentinel lymph node detection in early cervical cancer with combination ^{99m}Tc phytate and patent blue. *Gynecol Oncol* 2004; 94(2): 528–32.
16. *Marchiolè P, Buénerd A, Scazzec JY, Dargent D, Matheret P.* Sentinel lymph node biopsy is not accurate in predicting lymph node status for patients with cervical carcinoma. *Cancer* 2004; 100(10): 2154–9.
17. *Gil-Moreno A, Díaz-Feijoo B, Roca I, Puig O, Pérez-Benavente MA, Aguilar I,* et al. Total laparoscopic radical hysterectomy with intraoperative sentinel node identification in patients with early invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96(1): 187–93.
18. *Barnwijk AJ, Kawka J, Paplicki A.* Laparoscopic identification of sentinel lymph node in treatment of invasive cervical cancer. *Ginekolog Pol* 2004; 75(10): 802–6. (Polish)
19. *Holub Z, Jabor A, Lukac J, Kliment L.* Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes using blue dye in women with cervical and endometrial cancer. *Med Sci Monit* 2004; 10(10): CR587–91.
20. *Yuan SH, Liang LZ, Liu JH, Zhang HZ, Xiong Y, Yan XJ,* et al. Sentinel lymph node identification with methylene blue in cervical cancer. *Ai Zheng* 2004; 23(9): 1089–92. (Chinese)
21. *Burghardt E.* Surgical Gynecologic Oncology. New York: Thieme Medical Pub; 1993.
22. *Piver MS, Rutledge F, Smith JP.* Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974; 44(2): 265–72.
23. *Hoskins WJ, Ford JH Jr, Lutz MH, Averette HE.* Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for the management of early invasive cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 1976; 4(3): 278–90.
24. *Underwood PB Jr, Wilson WC, Kreutner A, Miller MC 3rd, Murphy E.* Radical hysterectomy: a critical review of twenty-two years' experience. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134(8): 889–98.
25. *Burghardt E.* Radicality in gynecologic cancer surgery: a historical perspective. *Gynecol Oncol* 1998; 70(2): 172–5.
26. *Yang YC, Chang CL.* Modified radical hysterectomy for early Ib cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 74(2): 241–4.
27. *Landoni F, Maneo A, Cormio G, Perego P, Milani R, Caruso O,* et al. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 2001; 80(1): 3–12.
28. *Hasenburg A, Salama JK, Van TJ, Amosson C, Chiu JK, Kieback DG.* Evaluation of patients after extraperitoneal lymph node dissection and subsequent radiotherapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 84(2): 321–6.
29. *Rob L, Strnad P, Robova H, Charvat M, Pluta M, Schlegelova D,* et al. Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 98(2): 281–8.

30. *Silva LB, Silva-Filho AL, Traiman P, Triginelli SA, de Lima CF, Siqueira CF*, et al. Sentinel node detection in cervical cancer with (99m)Tc-phytate. *Gynecol Oncol* 2005; 97(2): 588–95.
31. *Lin YS, Tzeng CC, Huang KF, Kang CY, Chia CC, Hsieh JF*. Sentinel node detection with radiocolloid lymphatic mapping in early invasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15(2): 273–7.
32. *Vieira SC, Zeferino LC, Silva BB, Santana JO, Santos LG, Carvalho TC*, et al. Sentinel node study with patent blue in cervical cancer. *Rev Assoc Med Bras* 2004; 50(3): 302–4. (Portuguese)
33. *Rob L, Charvát M, Robová H, Strnad P, Pluta M, Schlegerová D*. Sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer. *Ceska Gynekol* 2004; 69(4): 273–7. (Czech)
34. *Trimbos JB, Franchi M, Zanaboni F, Velden J, Vergote I*. 'State of the art' of radical hysterectomy; current practice in European oncology centres. *Eur J Cancer* 2004; 40(3): 375–8.
35. *Angioli R, Palaia I, Cipriani C, Muzii L, Calcagno M, Gullotta G*, et al. Role of sentinel lymph node biopsy procedure in cervical cancer: a critical point of view. *Gynecol Oncol* 2005; 96(2): 504–9.
36. *Benedetti-Panici P, Maneschi F, D'Andrea G, Cutillo G, Rabitti C, Congiu M*, et al. Early cervical carcinoma: the natural history of lymph node involvement redefined on the basis of thorough parametrectomy and giant section study. *Cancer* 2000; 88(10): 2267–74.
37. *Verbeijen RH, Pijpers R, van Diest PJ, Burger CW, Buist MR, Kenemans P*. Sentinel node detection in cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2000; 96(1): 135–8.
38. *Kamprath S, Possover M, Schneider A*. Laparoscopic sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(6): 1648.
39. *Deppe G, Lubicz S, Galloway BT Jr, Thomas W, Heredia R*. Aortic node metastases with negative pelvic nodes in cervical cancer. *Cancer* 1984; 53(1): 173–5.
40. *Rock JA, Jones HW*, eds. *Te Linde's Operative Gynecology*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
41. *Barranger E, Darai E*. Sentinel lymph node biopsy is not accurate in predicting lymph node status for patients with cervical carcinoma. *Cancer* 2004; 101(8): 1919–20.

The paper received on 20. X 2008.



Empirical antimicrobial therapy of acute dentoalveolar abscess

Empirijska antimikrobna terapija za akutni dentoalveolarni apsces

Stevo Matijević*, Zoran Lazić*, Nada Kuljić-Kapulica†, Zorka Nonković†

Military Medical Academy, *Clinic for Maxillofacial, Oral Surgery and Implantology, Department of Oral surgery, †Institut for Microbiology, Department of Virology, Belgrade, Serbia

Abstract

Background/Aim. The most common cause of acute dental infections are oral streptococci and anaerobe bacteria. Acute dentoalveolar infections are usually treated surgically in combination with antibiotics. Empirical therapy in such infections usually requires the use of penicillin-based antibiotics. The aim of this study was to investigate the clinical efficiency of amoxicillin and cefalexin in the empirical treatment of acute odontogenic abscess and to assess the antimicrobial susceptibility of the isolated bacteria in early phases of its development. **Methods.** This study included 90 patients with acute odontogenic abscess who received surgical treatment (extraction of a teeth and/or abscess incision) and were divided into three groups: two surgical-antibiotic groups (amoxicillin, cefalexin) and the surgical group. In order to evaluate the effects of the applied therapy following clinical symptoms were monitored: inflammatory swelling, trismus, regional lymphadenitis and febrility. In all the patients before the beginning of antibiotic treatment suppuration was sucked out of the abscess and antibiotic susceptibility of isolated bacteria was tested by using the disk diffusion method. **Results.** The infection signs and symptoms lasted on the average 4.47 days, 4.67 days, and 6.17 days in the amoxicillin, cefalexin, and surgically only treated group, respectively. A total of 111 bacterial strains were isolated from 90 patients. Mostly, the bacteria were Gram-positive facultative anaerobes (81.1%). The most common bacteria isolated were Viridans streptococci (68/111). Antibiotic susceptibility of isolated bacteria to amoxicillin was 76.6% and cefalexin 89.2%. **Conclusion.** Empirical, peroral use of amoxicillin or cefalexin after surgical treatment in early phase of development of dentoalveolar abscess significantly reduced the time of clinical symptoms duration in the acute odontogenic infections in comparison to surgical treatment only. Bacterial strains isolated in early stages of dentoalveolar abscess showed high sensitivity to amoxicillin and cefalexin.

Key words:

periapical abscess; tooth extraction; amoxicillin; cephalosporins; microbiological techniques.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Najčešći uzročnici akutnih dentogenih infekcija jesu oralne streptokoke i anaerobne bakterije. Akutne dentoalveolarne infekcije leče se hirurški u kombinaciji sa antibioticima. Empirijska terapija kod ovih infekcija zasniva se na davanju antibiotika na bazi penicilina. Cilj ove studije bio je da se utvrdi klinička efikasnost peroralne primene amoksicilina i cefaleksina u empirijskom započinjanju lečenja akutnih dentogenih apscesa, kao i da se ispita antimikrobna osetljivost izolovanih sojeva bakterija na ove antibiotike u ranoj fazi njihovog razvoja. **Metode.** U istraživanje bilo je uključeno 90 ispitanika sa dentogenim apscesima koji su hirurški lečeni (ekstrakcija zuba i/ili incizija apscesa) i svrstani u tri grupe: dve hirurško-antibiotske grupe (amoksicilin, cefaleksin) i hiruršku grupu. U cilju procene efekata primenjene terapije praćeni su sledeći znaci i simptomi: zapaljenski otok, trismus, regionalni limfadentitis i febrilnost. Kod svih bolesnika, pre terapije uzet je sadržaj eksudata iz apscesa i određena je osetljivost izolovanih bakterija prema antibioticima. **Rezultati.** U grupi ispitanika koji su dobijali cefaleksin znaci i simptomi infekcije trajali su u proseku 4,67 dana, u grupi koja je primala amoksicilin 4,47 dana, a u hirurškoj grupi u proseku 6,17 dana. U 90 bakterioloških nalaza izolovano je 111 različitih bakterijskih sojeva. Najzastupljenije bile su fakultativno anaerobne gram-pozitivne bakterije (81,1%), a predominantno zastupljena bakterija bila je *Streptococcus viridans* (68/111). Ukupna osetljivost izolovanih bakterija na amoksicilin iznosila je 76,6%, a na cefaleksin 89,2%. **Zaključak.** Peroralna primena amoksicilina ili cefaleksina u ranoj fazi razvoja apscesa, nakon primene hirurškog metoda lečenja, statistički značajno skraćuje trajanje kliničkih simptoma akutne dentogene infekcije u odnosu na one koji su lečeni samo hirurškim metodom. Izolovani bakterijski sojevi u ranoj fazi razvoja apscesa pokazuju visoku osetljivost na amoksicilin i cefaleksin.

Ključne reči:

apsces, periapikalni; zub, ekstrakcija; amoksicilin; cefalosporini; mikrobiološke tehnike.

Introduction

The most common causes of acute dental infections are oral streptococci and anaerobe bacteria^{1, 2}. Acute dentoalveolar infections are usually treated surgically in combination with antibiotics in timely manner³. The choice of antibiotics used in acute odontogenic infections treatment is determined by microbiological identification¹. However, antibiogram tests are not frequently used in everyday therapy of dentoalveolar abscess; they are usually used for more serious infections⁴. Therefore, in most cases treatment is empirically determined⁵. Empirical therapy in such infections usually requires the use of penicillin-based antibiotics, according to the acquired knowledge that greatest number of causes is still susceptible to these antibiotic⁴⁻⁶.

High consumption and irrational use of antibiotics has triggered the rise of resistant microorganisms^{7, 8}. Certain antibiotics such as amoxicillin and cefalexin are being used in clinical practice for a long time now⁹. The development of the resistant bacteria is in proportion with the amount of time for which an antibiotic, or a group of antibiotics has been used¹⁰. Having this in mind antibiotics need to be periodically re-evaluated^{11, 12}. Generally, controversial questions are emerging in regards to the choice of antibiotics and the length of their application for treatment of odontogenic abscess.

The purpose of this study was to determine clinical efficiency of peroral use of amoxicillin, and cefalexin in the beginning of empirical treatment of acute dentoalveolar abscess and to examine antimicrobial sensitivity of isolated bacteria strains to these antibiotics in early phases of dentoalveolar abscess development.

Methods

The study was carried out in the Clinic for Maxillofacial, Oral Surgery and Implantology and the Institute of Microbiology, Military Medical Academy, Beograd as an prospective clinical trial. This study was approved by the Ethic Committee of Military Medical Academy Belgrade.

Ninety randomly selected patients of all age groups and both sexes participated this research. All 90 patients had clinically manifested symptoms of acute odontogenic infections in form of dentoalveolar abscess. Participants were only the patients who had not received any antibiotic treatment prescribed by a doctor or on their own for odontogenic infection, or any other existing infection prior to coming to the Clinic. During the research the patients were not hospitalized.

The patients with allergies to amoxicillin and cefalexin and more serious infections which required hospitalization and /or parenteral antibiotic therapy, as well as the patients with low immunity due to systemic diseases were not included in the study.

The patients were randomly divided into three groups, two of them being treated by chosen antibiotics (amoxicillin or cefalexin) and surgery (tooth extraction, intraoral incision, or tooth extraction with intraoral incision) and the control group, treated by surgery alone.

The group I (amoxicillin) had 30 patients treated with amoxicillin (Amoksicilin, Panfarma d.o.o. Beograd) in daily doses of 2 g (four separate doses of 0.5 g every 6 hours) and surgery, until all the symptoms of the infection were resolved.

The group II (cefalexin) had 30 patients treated with cefalexin (Cefaleksin, Panfarma d.o.o. Beograd) in daily doses of 2 g (four separate doses of 0.5 g every 6 hours) and surgery, until all the symptoms of the infection were resolved.

The group III (control) had 30 patients treated by surgery alone.

In order to evaluate the effects of the applied therapy in all groups of patients the following clinical symptoms were registered: inflammatory swelling, trismus, regional lymphadenitis and febrility.

Diagnosis of inflammatory swelling was based on clinical examination (by palpitation and inspection), and registered on a scale: 0 - no inflammatory swelling, 1 - slightly pronounced inflammatory swelling, 2 - moderate inflammatory swelling, 3 - very prominent inflammatory swelling.

Regional lymphadenitis was diagnosed by clinical examination (palpitation) and evaluated according to the scale previously established: 0 - no inflammation of lymph nodes; 1 - inflammation of regional lymph nodes, palpation painless, 2 - inflammation of regional lymph nodes, palpation painful.

Trismus was diagnosed based on the distance measurement between incisal ridge of upper and lower jaw in case a patient had the teeth; in case the teeth were missing the measurement was based on the distance between alveolar ridges of the frontal region. The results of the measurements were expressed in millimeters (mm). The distance was measured with a caliper. The measured results were evaluated according to the established scale: 0 - there is no trismus (21 mm and more); 1 - slightly pronounced trismus (11-20 mm); 2 - very pronounced trismus (0-10 mm).

Febrility was determined by a standard thermometer placed under the armpit. The acquired results were registered as: afebril (up to 36.9 °C), subfebril (37-37.9 °C), febril (38 °C and more).

All the listed symptoms of infection were observed on daily bases, from the day of first medical examination (day 0) when surgery was performed and antibiotic treatment started (in two groups), up to the day when even only one symptom of the infection was still present. In all the patients antibiotic therapy was stopped after full regression of all clinical symptoms of the infection.

In all the patients, on the first day of admission, before the beginning of antibiotic treatment the suppuration was sucked out of the abscess using aspiration method with sterile needle and syringe. Prior to this, specific intraoral region was disinfected using 70% alcohol and *Chlorheksidine digluconat, 0.12% - Galenika ad. Beograd*. The samples were sent to the microbiological laboratory for microbiological testing and identification of bacteria that caused odontogenic abscess and examination of their susceptibility to amoxicillin and cefalexin.

All the samples were cultivated in nutrient permissive blood agar plates which were incubated 18-24 hours at 37 °C

in a thermostat under aerobic conditions. Samples were also cultivated in nutrient permissive blood agar plates enriched with hemin and vitamin K, which were incubated for 48 hours under anaerobic conditions.

All bacteria were identified on morphology of their colonies using classical biochemical identification method, serological identification, automatic reading and interpretation of identification strips ATB expression and API 20 A tests for identification anaerobic bacterial strains.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Disc diffusion method was regularly evaluated using microorganisms whose susceptibility was already determined. Those were American Type Culture Collection (ATCC) strains: *Escherichia coli* (*E. coli*) ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) ATCC 29212 and *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ATCC 27853. Microbiological results were expressed as: 1 – Sensitive, 2 – Resistant.

In statistical analysis we used: χ^2 tests and Student *t* test. Significant differences were accepted on $p < 0.05$ level.

Results

Sixty-eight point nine percent of the tested patients were male, and 31.1% were female, 44.5 years old on average. The most common surgical method in 66.6% of the patients was tooth extraction and in 33.3% of the patients abscess incision.

Most of the patients from the first group I had full recovery from all the registered symptoms of the infection on the fifth day (93.3%). The treatment on average lasted for

4.47 days, but significant regression of swelling was recorded on the second day (in 22 of 30 patients) and on the third day (in 27 of 30 patients) from the beginning of the treatment (Table 1).

In the group II the full recovery from all registered of infection was registered on the fifth day (90.0%) (Table 2). On average the treatment lasted for 4.67 days. A significant regression of swelling was recorded on the second day (in 23 of 30 patients) and on the third day (in 27 of 30 patients) from the beginning of the treatment (Table 2).

In these groups none of the patients manifested clinical symptoms of odontogenic abscess such as trismus and febrility.

In the group III of the patients the full recovery from all registered symptoms of infection occurred on the seventh day (93.3%). On average, in this group of the patients the treatment lasted for 6.17 days, although the significant regression of swelling was recorded on the third day (in 25 of 30 patients), and on the fourth day (in 26 of 30 patients) from the beginning of the therapy (Table 3). In the group III none of the patients manifested trismus nor febrility as a clinical symptom of odontogenic abscess.

The statistical analysis indicated that there was a significant difference in duration of the symptomata in groups of patients treated with antibiotics and patients from the control group. In fact, the use of amoxicillin or cefalexin after surgical treatment reduced significantly the duration of clinical symptoms of odontogenic abscess compared to the surgically only treated group ($\chi^2 = 3.980, p < 0.05; t = 9.1283, p < 0.05$, for amoxicillin and $\chi^2 = 1.630, p < 0.05; t = 7.9108, p < 0.05$, for cefalexin) (Table 4).

Table 1
Influence of surgical treatment + amoxicillin on the intensity and duration of clinical symptoms in patients with acute odontogenic abscess

Clinical symptoms intensity*	Number of patients											
	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	
Swelling												
0	0	0	0	0	20	28	30	30	30	30	30	30
1	16	17	22	27	9	2	0	0	0	0	0	0
2	14	13	8	3	1	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Regional lymphadenitis												
0	0	0	0	0	18	28	30	30	30	30	30	30
1	12	14	19	24	10	2	0	0	0	0	0	0
2	18	16	11	6	2	0	0	0	0	0	0	0

*Explanation for symptoms intensity are given in Methods

Table 2
Influence of surgical treatment + cefalexin on the intensity and duration of clinical symptoms in patients with acute odontogenic abscess

Clinical symptoms intensity*	Number of patients											
	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	
Swelling												
0	0	0	0	0	13	27	30	30	30	30	30	30
1	19	21	23	27	16	3	0	0	0	0	0	0
2	11	9	7	3	1	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Regional lymphadenitis												
0	0	0	0	0	13	27	30	30	30	30	30	30
1	16	16	20	26	15	3	0	0	0	0	0	0
2	14	11	10	4	2	0	0	0	0	0	0	0

*Explanation for symptoms intensity are given in Methods

Table 3
Influence of surgical treatment alone on the intensity and duration of clinical symptoms in patients with acute odontogenic abscess

Clinical symptoms intensity*	Number of patients										
	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10
Swelling											
0	0	0	0	0	0	8	19	28	30	30	30
1	17	19	22	25	26	19	10	2	0	0	0
2	9	7	5	3	4	3	1	0	0	0	0
3	4	4	3	2	0	0	0	0	0	0	0
Regional lymphadenitis											
0	0	0	0	0	0	8	22	28	30	30	30
1	19	19	20	22	24	16	3	1	0	0	0
2	11	11	10	8	6	6	5	1	0	0	0

*Explanation for symptoms intensity are given in Methods

Table 4
Influence of different treatments on clinical symptoms duration in patients with acute odontogenic abscess

Treatment	Duration of clinical symptoms (day 1)
	$\bar{x} \pm SD$
Surgery	6.17 ± 0.81
Surgery + amoxicillin	4.47 ± 0.62*
Surgery + cefalexin	4.67 ± 0.65*

$p < 0.05$ vs surgery treatment

There were no significant differences in the duration of the symptoms between the two study groups of patients treated with antibiotics.

A total of 111 bacteria strains were isolated from 90 patients. The most common were Gram-positive facultative anaerobic bacteria (81.1%), especially *Streptococcus viridans* (68/111) (Table 5).

According to antibiogram analyses, susceptibility of isolated bacteria to amoxicillin was 76.6%, and cefalexin 89.2%. Highest susceptibility was registered in *Streptococcus*

viridans to both amoxicillin (67/68) and to cefalexin (65/68). Greatest resistance among Gram-positive facultative anaerobic bacteria was found in the strains of *Staphylococcus coagulases negative* (8/9) and *Staphylococcus aureus* (2/2) to amoxicillin, among facultative anaerobic Gram-negative bacteria strains in *Klebsiella spp.* (4/4) to amoxicillin, and cefalexin (3/4) and in *Serratia spp.* (3/3) to both of them, in strictly anaerobic bacteria strains *Peptostreptococcus* (1/2) also to both of them (Table 6).

Table 5
Isolated bacteria in patients with acute odontogenic abscess (n = 90 patients)

Isolated bacterial strains	n	%
<i>Streptococcus viridans</i>	68	61.2
<i>Streptococcus spp.</i>	1	0.9
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	2.7
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1.8
Facultative anaerobic Gram – positive bacterial strains		
<i>Streptococcus anginosus</i>	1	0.9
<i>Streptococcus β - haemoliticus group G</i>	3	2.7
<i>Streptococcus β - haemoliticus group F</i>	1	0.9
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	0.9
90/111		
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	1	0.9
<i>Staphylococcus – coagulases negative</i>	9	8.1
<i>Serratia spp.</i>	3	2.7
<i>Serratia marcescens</i>	1	0.9
Facultative anaerobic Gram – negative bacterial strains		
<i>Escherichia coli</i>	2	1.8
<i>Enterobacter species</i>	1	0.9
<i>Klebsiella spp.</i>	4	3.6
<i>Moraxella catharalis</i>	2	1.8
15/111		
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0.9
<i>Comamonas acidovorans</i>	1	0.9
Strict anaerobic bacterial strains		
<i>Propioni – bacterium spp.</i>	2	1.8
<i>Bifido - bacterium</i>	1	0.9
6/111		
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	3	2.7
Total	111	100

Table 6

Sensitivity (S)/resistance (R) of bacterial strains isolated from odontogenic abscess

Bacterial strains	Amoxicillin		Cefalexin	
	S	R	S	R
<i>Streptococcus viridans</i>	67	1	65	3
<i>Streptococcus spp.</i>	1	0	1	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	1	3	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	2	2	0
<i>Streptococcus anginosus</i>	1	0	1	0
<i>Streptococcus β - haemolyticus group G</i>	3	0	3	0
<i>Streptococcus β - haemolyticus group F</i>	1	0	1	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	0	1	0
<i>Staphylococcus – coagulases negative</i>	1	8	7	2
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	1	0	1	0
<i>Serratia spp.</i>	0	3	0	3
<i>Serratia marcescens</i>	0	1	0	1
<i>Escherichia coli</i>	2	0	2	0
<i>Enterobacteri species</i>	0	1	0	1
<i>Klebsiella spp.</i>	0	4	1	3
<i>Moraxella catharalis</i>	1	1	2	0
<i>Proteus mirabilis</i>	0	1	0	1
<i>Comamonas acidovorans</i>	0	1	1	0
<i>Propioni – bacterium spp.</i>	2	0	2	0
<i>Bifido - bacterium</i>	1	0	1	0
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	1	2	1	2
Total	85	26	99	12

Discussion

Basic principles in the treatment of acute odontogenic abscess is to remove the cause performing adequate drainage; most common approach is tooth extraction and/or abscess incision⁴. Even though surgical therapy is considered to be the most important procedure in the acute odontogenic abscess treatment¹³, there is no significant amount of data on isolated application of surgical method in the literature¹⁴. Belasy and Hairam¹⁴ quote that a group of patients which was not treated with antibiotics was successfully cured after seven days, the same as a group treated with antibiotics, although the regression of pain and swelling on the second and the third day was more progressive in patients who had received antibiotics. The results of our research showed that all the patients from surgical group were successfully cured using only surgical method without antibiotic treatment; this indicates the importance of early removal of odontogenic abscess cause.

The use of antibiotics represents the most important complementary method in surgical treatment of acute dental infections, even though in the literature we come across various information related to the use of antibiotics and duration of treatment^{15, 16}. Ideally, antibiotic treatment should be applied according to existing symptoms of clinical infection; when the regression of symptoms occurs it should be stopped¹. Topazian et al.¹⁷ indicated that the antibiotic should be used until all the microbes from infected area are completely removed, otherwise a recurrence may occur. Most of the authors recommend a 7-day therapy in dental abscess treatment, with the remark that less than seven days of therapy is hardly ever recommended^{4, 6, 18, 19}.

On the other hand, some researchers consider that the duration of antibiotic therapy can be shorter if a patient is exhibiting signs of infection regression; under these circumstances there is no need to extend the therapy^{1, 14, 16, 20}.

The results of our research show that with acute dental abscesses it is helpful to prescribe antibiotic in addition to surgical method because it reduces the time needed for full recovery. However, antibiotics should not be used more than it is necessary, especially when the treatment is evidently giving fast results, and it should be stopped at the moment of complete regression of infection symptoms.

Some earlier researchers have indicated positive therapeutic efficiency of amoxicillin in the treatment of acute dental infections^{16, 20, 21}. Sixou et al.²² in the study conducted on 26 patients with pericoronal infection with predominantly anaerobic flora isolates, found that amoxicillin exhibited strong antimicrobial activity. Craig and Xia²³ in the study of susceptibility of bacteria isolated from endodontic abscess indicated high susceptibility of isolated bacteria to amoxicillin.

Today, the majority of authors point out that most of the bacteria causing odontogenic abscess are strictly anaerobic. However, there are authors whose studies are indicating different information (showing different results). Rega et al.²⁴ in a study performed on 103 patients point out that of 269 isolated bacteria strains, 178 (65.7%) were facultative anaerobic bacteria, the most common bacteria was *Streptococcus viridans*. In Bresco-Salinas and al²⁵ study conducted on 64 patients with dental infection, Gram-positive facultative anaerobic bacteria (68%) were most frequently present. We came across similar data in studies of other authors²⁶⁻²⁸. Data from the studies of quoted authors fully correlates to the results of our research.

The application of small doses of antibiotics, or long-term application of the same, increases the possibility of resistant strains origination. Therefore, it has been indicated that there is an increase in origination of resistant bacteria to a wide range of antibiotics, especially those from beta-lactamic group, which were widely prescribed in the therapeutic treatment of this infection²⁹. Literrio et al.³⁰ showed susceptibility of isolated anaerobic bacteria on beta-lactam antibiotics group was lowest to ampicillin. Also, Eckert et al.³¹ indicated the resistance of isolated anaerobic bacteria 24% to ampicillin.

Rotimi et al.³² tested susceptibility of bacteria from *Streptococcus viridans* group to 11 antibiotics. Resistance to amoxicillin was 40.8 %, and to cefalexin 25.3%. In a research conducted in 43 medical centers in USA over a period of one year smallest antibacterial activity was found in cefalexin (15%) in regards to 352 bacteria from *Streptococcus viridans* group³³.

The *in vitro* level of susceptibility of isolated bacteria to tested antibiotics, in our research was considerably high.

Traub and Leonhard^{34, 35} suggested that susceptibility of isolated bacteria to ampicillin was 66.9% , and to cefoxitin 76.6%. Rozkiewicz et al.³⁶ point out that out of 426 *Streptococcus viridians* isolated bacteria strains, the smallest resistance (16.7%) was registered to ampicillin. Also, Matijevic et al.³⁷ showed that the very high percentage of isolated bacterial strains from dentoalveolar abscess was sensitive to ampicillin (70.5%).

Conculusion

Empirical, peroral use of amoxicillin or cefalexin after surgical treatment in early phase of development of dentoalveolar abscess significantly reduced the time of clinical symptoms duration in the acute odontogenic infections in comparison to surgical treatment only. Bacterial strains isolated in early stages of dentoalveolar abscess showed high sensitivity to amoxicillin and cefalexin.

R E F E R E N C E S

1. Marsh PD, Martin MV, Lewis MAO, Williams DW. Oral microbiology. 5th ed. Reed Educational and Professional Publishing; 2002.
2. Gutiérrez-Pérez JL, Perea-Pérez EJ, Romero-Ruiz MM, Girón-González JA. Orofacial infections of odontogenic origin. Med Oral 2004; 9(4): 280–7. (English, Spanish)
3. Peterson JL. Principles of management and prevention of odontogenic infections. In: Peterson JL, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR, editors. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. St. Louis: Mosby-year book; 1998. p. 392–512.
4. Peterson JL. Principles of management and antimicrobial infections management. In: Topazjin R, Goldberg M, Hupp RJ, editors. Oral and Maxillofacial Infections. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2002. p. 99–112.
5. Leković V, Lekić P, Petrović V. Antibiotics of dentistry praxis. Belgrade: Naučna knjiga; 1992. p. 57–92. (Serbian)
6. Montgomery EH. Antibacterial antibiotics. Principles and mechanisms of antibiotic therapy. In: Yagiela JA, Neidle EA, Dowd FJ, editors. Pharmacology and therapeutics for dentistry. 4th ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1998. p. 482–545.
7. Tomasz A. Multiple-antibiotic-resistant pathogenic bacteria. A report on the Rockefeller University Workshop. N Engl J Med 1994; 330(17): 1247–51.
8. Bischof WH. The use of systemic antibiotics in dental practice. Ann R Australas Coll Dent Surg 1998; 14: 62–5.
9. Prostran MS, Kažić T. Antibiotics - rational use. Belgrade: Srpsko lekarsko društvo; 1997. (Serbian)
10. Simić D, Kažić T. Antibacterial medications. In: Simić D, editor. Rational therapy. 6th extended ed. Belgrade: Naučna knjiga; 1993. p. 91–130. (Serbian)
11. Martindale. The extra pharmacopoeia. 31st ed. London: Royal Pharmaceutical Society; 1996. pp. 2739.
12. Hancock RE. Peptide antibiotics. Lancet 1997; 349(9049): 418–22.
13. Goldberg HM, Topazjin GR. Odontogenic infections and deep fascial space infections of dental. In: Topazjin GR, Goldberg HM, Hupp RJ, editors. Oral and maxillofacial infections. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2002. p. 158–88.
14. Al-Belasy FA, Hairam AR. The efficacy of azithromycin in the treatment of acute infraorbital space infection. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61(3): 310–6.
15. Martin MV, Longman LP, Hill JB, Hardy P. Acute dentoalveolar infections: an investigation of the duration of antibiotic therapy. Br Dent J 1997; 183(4): 135–7.
16. Fazakerley MW, McGowan P, Hardy P, Martin MV. A comparative study of cephadrine, amoxycillin and phenoxymethylpenicillin in the treatment of acute dentoalveolar infection. Br Dent J 1993; 174(10): 359–63.
17. Topazjin GR, Goldberg HM, Hupp RJ, editoros. Oral and maxillofacial infections. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2002.
18. Peterson JL. Principles of antibiotic therapy. In: Topazjin R, Goldberg M, editors. Oral and Maxillofacial Infections. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1987. p. 122–56.
19. Lewis MA, McGowan DA, MacFarlane TW. Short-course high-dosage amoxycillin in the treatment of acute dento-alveolar abscess. Br Dent J 1986; 161(8): 299–302.
20. Sixou JL, Magaud C, Jolivet-Gougeon A, Cormier M, Bonnaure-Mallet M. Microbiology of mandibular third molar pericoronitis: incidence of beta-lactamase-producing bacteria. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003; 95(6):655–9.
21. Baumgartner JC, Xia T. Antibiotic susceptibility of bacteria associated with endodontic abscesses. J Endod 2003; 29(1): 44–7.
22. Rega AJ, Azziz SR, Ziccardi VB. Microbiology and antibiotic sensitivities of head and neck space infections of odontogenic origin. J Oral Maxillofac Surg 2006; 64(9): 1377–80.
23. Bresó-Salinas M, Costa-Riu N, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Antibiotic susceptibility of the bacteria causing odontogenic infections. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006; 11(1): E70–5. (English, Spanish)
24. Chan Y, Chan CH. Antibiotic resistance of pathogenic bacteria from odontogenic infections in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2003; 36(2): 105–10.
25. Dirks SJ, Terezhalmay GT. The patient with an odontogenic infection. Quintessence Int 2004; 35(6): 482–502.
26. Bratton TA, Jackson DC, Nkangula-Howlett T, Williams CW, Bennett CR. Management of complex multi-space odontogenic infections. J Tenn Dent Assoc 2002; 82(3): 39–47.
27. Ashkenazi M, Ashkenazi S. Judicious use of antibiotics in dental practice. Refuat Hapeh Vehashinayim 2004; 21(4): 27–34, 94. (Hebrew)

28. *Litterio M, Bianchini H, Carloni G, Di Martino A, Fernández Canigia L, Greco G, et al.* "In vitro" activity of ten antimicrobial agents against anaerobic bacteria. A collaborative study, 1999-2002. *Rev Argent Microbiol* 2004; 36(3): 130-5. (Spanish)
29. *Eckert AW, Höhne C, Schubert J.* Pathogen spectrum and resistance status of exclusively anaerobic odontogenic infections. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2000; 4(3): 153-8. (German)
30. *Rotimi VO, Salako NO, Mokaddas E, Philip L, Rajan P.* High frequency of isolation of antibiotic-resistant oral Viridans streptococci from children in Kuwait. *J Chemother* 2005; 17(5): 493-501.
31. *Doern GV, Ferraro MJ, Brueggemann AB, Ruoff KL.* Emergence of high rates of antimicrobial resistance among viridans group streptococci in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40(4): 891-4.
32. *Traub WH, Leonhard B.* Comparative susceptibility of clinical group A, B, C, F, and G beta-hemolytic streptococcal isolates to 24 antimicrobial drugs. *Chemotherapy* 1997; 43(1): 10-20.
33. *Traub WH, Leonhard B.* Antibiotic susceptibility of alpha- and nonhemolytic streptococci from patients and healthy adults to 24 antimicrobial drugs. *Chemotherapy* 1997; 43(2): 123-31.
34. *Rozkiewicz D, Daniluk T, Sciepek M, Zaremba ML, Cybnik-Rokicka D, Luczaj-Cepowicz E, et al.* Prevalence rate and antibiotic susceptibility of oral viridans group streptococci (VGS) in healthy children population. *Adv Med Sci* 2006; 51 Suppl 1: 191-5.
35. *Limeres J, Tomás I, Alvarez M, Diz P.* Empirical antimicrobial therapy for odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100(3): 263-4.
36. *Moening JE, Nelson CL, Kobler RB.* The microbiology and chemotherapy of odontogenic infections. *J Oral Maxillofac Surg* 1989; 47(9): 976-85.
37. *Matijević S, Lažić Z, Nonković Z.* Clinical efficacy of ampicillin to treatments of acute odontogenic abscesses. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(2): 123-8.

The paper received on October 20, 2008.



Evaluacija oksidativnog statusa kod vrhunskih sportista-karatista u procesu treninga

Oxidative status evaluation in elite karate athletes during training process

Snežana Pešić*, Vladimir Jakovljević†, Dejan Čubrilo†, Vladimir Živković†,
Vladimir Jorga‡, Vujadin Mujović§, Biljana Stojimirović||

Dom zdravlja Obrenovac, *Služba za hemodijalizu, Obrenovac, Srbija; Univerzitet u Kragujevcu, Medicinski fakultet, †Katedra za fiziologiju, Kragujevac, Srbija; Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, ‡Institut za higijenu, §Institut za fiziologiju, Beograd, Srbija; Klinički centar Srbije, ||Institut za urologiju i nefrologiju, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Oksidativni stres je stanje poremećene ravnoteže između reaktivnih vrsta kiseonika (ROS) i reaktivnih vrsta azota (RNS) sa jedne strane i antioksidativne zaštite sa druge. Pri tom, dolazi do ireverzibilnih promena u funkciji ćelije koje dovode do patoloških promena u tkivu, razvoja velikog broja bolesti i ubrzanog procesa starenja. Povećana potrošnja kiseonika u toku treninga može biti uzrok oksidativnog stresa. Cilj ove studije bio je da se praćenjem parametara oksidacionog stresa i komponenti antioksidacione zaštite u toku trenažnog procesa, utvrdi oksidativni status vrhunskih sportista – karatista u stanju mirovanja i nakon opterećenja. **Metode.** Studijom prevalencije obuhvaćena je grupa ispitanika od 30 vrhunskih sportista – karatista u toku trenažnog procesa. Svi ispitanici bili su muškog pola, životnog doba od 16 do 30 godina. Ispitivanje je sprovedeno u stanju mirovanja i nakon opterećenja. Određivan je oksidativni status preko nivoa superoksid-anjon radikala (O_2^-), vodonik-peroksida (H_2O_2), kao prooksidanata, i enzima antioksidacionog zaštitnog sistema – superoksid-dismutaze (SOD) i katalaze (CAT) u eritrocitima. **Rezultati.** Ispitivana grupa mladih vrhunskih sportista bila je homogena, sa normalnom telesnom masom i normalnim indeksom telesne mase. Utvrđeno je statistički značajno sniženje nivoa O_2^- i statistički značajan porast nivoa H_2O_2 posle opterećenja. Razlika u aktivnosti SOD nije se značajno menjala, dok se aktivnost CAT posle napora značajno povećala. **Zaključak.** Dugotrajno, programirano fizičko vežbanje ne potencira nastanak oksidativnog stresa, dok ekscenčna maksimalna fizička opterećenja mogu uzrokovati njegov nastanak.

Ključne reči:

medicina, sportska; stres, oksidativni; slobodni radikali; vežbanje; vežbanje, testovi.

Abstract

Background/Aim. Oxidative stress is a state of disturbed balance between reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) on the one hand, and antioxidative defense on the other. As a result of oxidative stress we have irreversible changes in cell function leading to pathological tissue changes, development of many diseases and fast aging process. Increased consumption of oxygen during exercise could be the cause of oxidative stress. The aim of the study was to establish oxidative status of elite karate athletes in the state of rest and after the loading, monitoring the parameters of oxidative stress and components of antioxidative defense in a training process. **Methods.** During training process, a group of 30 elite karate athletes was included in the study of prevalence. They were males, from 16 to 30 years of age. The examination was conducted both in resting condition and after the loading. Oxidative status was determined by the level of superoxide anion radical (O_2^-), hydrogen peroxide (H_2O_2) as prooxidants, and enzymes of the antioxidant defense system: superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT). **Results.** There was a homogenous group of young athletes of normal weight and fats percentage. A significant decrease of O_2^- after the load was founded, while the levels of H_2O_2 was significantly increased. Activity of SOD was not significantly changed after exercise while that of CAT was significantly increased. **Conclusion.** In the long run a programmed physical exercise does not lead to oxidative stress, but an excessive physical load may cause its occurrence.

Key words:

sports medicine; oxidative stress; free radicals; exercise; exercise test.

Uvod

Oksidativna oštećenja ćelija posledica su oksidativnog stresa. Radi se o ozbiljno narušenom balansu između produkcije reaktivnih vrsta kiseonika (ROS) i reaktivnih vrsta azota (RNS), sa jedne strane i antioksidativne zaštite, sa druge¹. Oksidativni stres definisan je kao poremećaj prooksidativno-antioksidativne ravnoteže u pravcu prooksidativne prevage, što dovodi do potencijalnih oštećenja².

Oksidativni stres vezan je i za proces starenja. Prema teoriji starenja zasnovanoj na slobodnim radikalima, u procesu starenja propada i slabi prirodna antioksidativna sposobnost organizma usled genetički programirane redukcije u sintezi antioksidanasa ili smanjenja apsorpcije antioksidativnih vitamina, što potencira delovanje prooksidanasa (ROS) i dovodi do pojave starenja. Oksidativna oštećenja su neizbežna pojava u toku aerobnog načina života.

Reaktivne vrste kiseonika mogu da budu uključene u formiranje takozvanih klastrogenih faktora (faktori koji razaraju hromozome), pojave koja se u poslednje vreme povezuje sa procesom kancerogeneze³. Pored kancerogeneze, dokazano je da je oksidativni stres odgovoran za nastanak velikog broja degenerativnih procesa, bolesti i sindroma, kao što su ateroskleroza, ishemijska bolest srca, ishemija-reperfuzija, hronične inflamatorne bolesti, akutni inflamatorni poremećaji, fotooksidativna oštećenja oka, oboljenja centralnog nervnog sistema i mnoštvo poremećaja vezanih za starenje, uključujući čak i same ćelije koje leže u osnovi starenja⁴. Neki od ovih poremećaja mogu biti pogoršani ili inicirani dejstvom brojnih prooksidativnih agenasa iz okoline, hrane i lekova.

Prekomerna produkcija ROS i RNS, njihova produkcija u neodgovarajućem odnosu (posebno superoksid anjon radikala (O_2^-), i NO) ili insuficijencija antioksidativne zaštite mogu izazvati stres ćelija i tkiva. Oksidativni stres može aktivirati odbrambene sisteme i učiniti ih otpornijim na moguća oštećenja. Ako je oksidativni stres prekomeran ili ako su odbrambeni ili reparativni odgovori neadekvatni, dolazi do oštećenja ćelije⁵. Ćelijska oštećenja mogu biti izazvana mehanizmima kao što su oksidativno oštećenje proteina, lipidna peroksidacija, prekidi lanaca DNA i modifikacija nukleinskih baza i porast koncentracije intracelularnog slobodnog Ca^{2+} .

Najbolje proučena štetna posledica delovanja reaktivnih ROS na žive organizme je lipidna peroksidacija, odnosno niz lančanih reakcija slobodnih radikala koje dovode do razaranja polinezasićenih masnih kiselina (*polyunsaturated fatty acids*), što ima za posledicu razaranje ćelijskih membrana i smrt ćelija⁶. Potencijalna oštećenja vezana su za reakcije viška reaktivnih vrsta kiseonika sa lipidima, proteinima, nukleinskim kiselinama i ugljenim hidratima.

Antioksidativni zaštitni sistem – *antioxidant defence system* (AOS) nastao je tokom evolucije kod svih aerobnih organizama, kako bi se sprečila, ograničila ili „popravila“ oštećenja nastala delovanjem reaktivnih ROS. Bilo da su to brojna hidrosolubilna i liposolubilna antioksidativna jedinjenja koja živi organizmi uzimaju iz okoline ili antioksidativni enzimi koje svi aerobni organizmi sintetišu, ona imaju ulogu

da inaktiviraju ROS ili da prekidaju reakcije u kojima oni nastaju. Antioksidativni enzimi i jedinjenja nisu potpuno efikasni u sprečavanju oksidativnih oštećenja. Ćelije proizvode enzime koji uklanjaju ili popravljaju oštećenja lipida, proteina i DNA (reparativni enzimi). S obzirom na to da intenzitet oksidativnog stresa varira, organizmi su razvili sposobnost adaptacije na takve promene – indukciju sinteze antioksidativnih enzima i reparativnih enzima⁷. Antioksidativni enzimi zajedno sa antioksidativnim supstancama i reparativnim enzimima čine zaštitni sistem protiv oksidativnih oštećenja organizma⁸⁻¹⁰.

Glavni kriterijum prema kome neko jedinjenje pripada antioksidativnom zaštitnom sistemu je taj da je to „svaka supstanca, koja, prisutna u malim koncentracijama u poređenju sa oksidativnim supstratom, značajno odlaže i sprečava oksidaciju supstrata“¹¹. Antioksidativni enzimski sistem čine sledeći enzimi: superoksid-dismutaza (SOD), katalaza (CAT), kao i enzimi glutation-redoks ciklusa, a to su: glutation-peroksidaza (GSH-Px), glutation – S-transferaza (GST) i glutation-reduktaza (GR).

Ovom studijom prvi put je ispitivan oksidativni status kod sportista u našoj zemlji. Osnovni cilj istraživanja bio je da se utvrdi oksidativni status vrhunskih sportista – karatista, a u okviru njega da se utvrdi antropometrijsko-morfološki status ispitivanih sportista, i njihov oksidativni status u trenajnom procesu, pre i posle opterećenja.

Metode

Studijom preseka ili studijom prevalencije bilo je obuhvaćeno 30 vrhunskih sportista – karatista u toku trenajnog procesa. Svi ispitanici bili su muškog pola, životnog doba od 16 do 30 godina, sa sportskim stažom u trajanju od najkraće pet godina (istovremeno bili su članovi reprezentacije najkraće dve godine). Ispitivanje je sprovedeno u pretakmičarskoj fazi. Trening je sproveden u redovnom terminu u 20 h i trajao je 90 minuta.

Trening se sastojao od tri strukturne jedinice zagrevanje, osnovni deo i opuštanje. Zagrevanje je trajalo 15 minuta, osnovni deo 60 minuta i opuštanje 15 minuta. Zagrevanje je bilo individualano, specifično, centrirano prema zglobovima: skočni zglobovi, kolena, kičma i zglobovi ramenog pojasa. Srčana frekvencija, kao pokazatelj fizičkog opterećenja, iznosila je prosečno 110/min na kraju zagrevanja.

Osnovni deo treninga sastojao se od kate *Kitei*, koja je obavezna u disciplini *fuku-go* (to je disciplina u kojoj takmičari neizmjenično rade *kumite*-borbu i katu *Kitei*). Ova kata je specifična po tome što se sastoji od osnovnih ručnih i nožnih tehnika, skokova i svih osnovnih stavova. Obuhvata osnovne ručne buduće tehnike, blokove, hvatove i udarce laktom. Karate tehnike su uzete iz tri glavna, osnovna karate stila (*Shoto-kan*, *Goju-ryu* i *shito-ryu*). Prosečno trajanje kate je 90 sec. Vežbanje kate izvodilo se intervalnom metodom, tri jedinice rada i jedna jedinica odmora. Po završenom izvođenju kate radena je borba – *kumite* u trajanju od 3 min.

Antropomorfološki status određivan je pre i posle treninga – telesna visina (TV), telesna masa (TM), indeks telesne mase (*body mass index* – BMI). Određivanje oksidativ-

nog/antioksidativnog statusa vršeno je iz uzoraka krvi uzete u stanju mirovanja, pre početka treninga i nakon završenog intenzivnog treninga. U lizatu eritrocita određivane su aktivnosti SOD i CAT. Vrednosti reaktivnih kiseoničnih vrsta, H_2O_2 i O_2^- , određivane su u plazmi. Aktivnost SOD određivana je adrenalinskom metodom¹². Za određivanje aktivnosti CAT korišćena je metoda koju je opisao Beutler¹³. Nivo H_2O_2 i O_2^- u plazmi određen je spektrofotometrijski^{14,15}.

Među deskriptivnim statističkim parametrima za nivo analiziranih obeležja, izračunavana je aritmetička sredina (\bar{x}) sa merama disperzije (standardnom devijacijom – SD i standardnom greškom – SE), 95% interval poverenja, medijana, kao i rasporedi percentilne distribucije i relativnih frekvencija.

Za testiranje statističke značajnosti i proveru hipoteza korišćeni su sledeći statistički postupci: Studentov *t* test za zavisne uzorke, Wilcoxon test ekvivalentnih parova, Friedman test, Pearson koeficijenti korelacije sa utvrđivanjem statističke značajnosti.

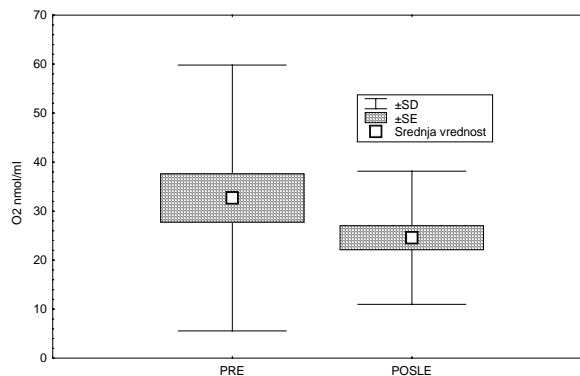
Među multivarijantnim statističkim metodama, korišćena je diskriminaciona analiza i kanonična korelaciona analiza.

Diskriminaciona analiza je metoda koja se bavi razdvajanjem različitih grupa i alokacijom opservacija u unapred definisane grupe. Po stepenu svoje objektivnosti i nivou teorijske savršenosti ona predstavlja metodu izbora u kvantifikaciji razlika između pojedinih grupa, ili za grupe ispitanika u različitim istraživačkim fazama. U našem radu pomoću ove analize želeli smo da utvrdimo koja obeležja najviše utiču na razdvajanje ispitivanih sportista pre i posle opterećenja u trenaznom procesu.

Rezultati

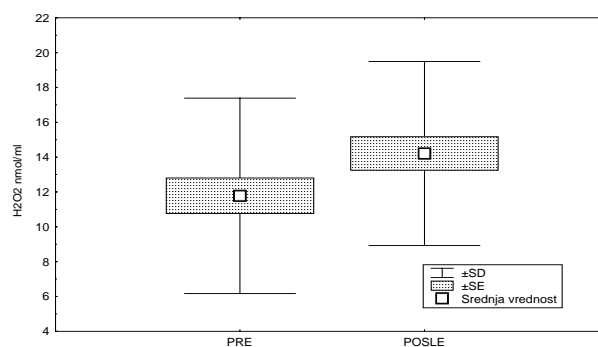
Demografske i antropometrijske karakteristike ispitanika (tabela 1) pokazuju da se radi o mladim sportistima, pro-

čajne ($t = 1,453$; $p > 0,05$), dok je prosečna vrednost aktivnosti CAT bila statistički značajno veća ($t = 3,498$; $p < 0,005$) (slike 3 i 4). Dobijena empirijska distribucija kod oba ispitivana enzima bila je slična normalnoj distribuciji.



Sl. 1 – Promena nivoa superoksid-anjon radikala pre i posle opterećenja ($p < 0,05$)

SD – standardna devijacija; SE – standardna greška; CI interval poverenja



Sl. 2 – Promena nivoa vodonik-peroksida (H_2O_2) pre i posle opterećenja ($p < 0,001$)

SD – standardna devijacija; SE – standardna greška; CI interval poverenja

Tabela 1

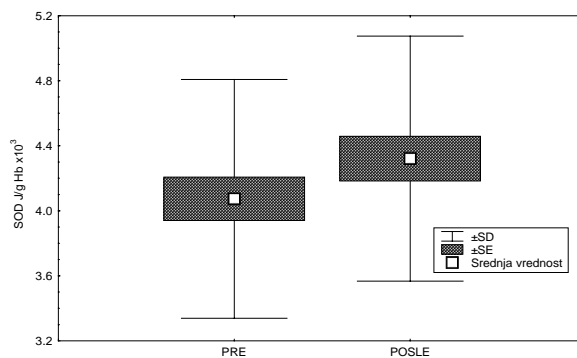
Demografske i antropometrijske karakteristike ispitanika

Karakteristike ispitanika	\bar{x}	SD	95% C.I.	Min-Max	Med
Životno doba (godine)	20,9	4,1	19,4–22,5	15–29	20,5
Sportski staž (godine)	6,7	3,6	5,4–8,1	3–17	6,5
Telesna visina (cm)	180,9	0,9	178,9–182,9	170–198	180
Telesna masa (kg)	72,6	1,7	69,0–76,1	60–92	71,5
Indeks telesne mase (kg/m^2)	22,1	0,41	21,27–22,95	19,01–25,63	22,69

sečnog životnog doba $20,9 \pm 4,1$ godina, sa solidnim sportskim iskustvom od $6,7 \pm 3,6$ godina. Distribucija TV i TM nije se razlikovala od normalne distribucije. Prosečna vrednost BMI kod ispitivanih sportista bila je $22,11 \pm 0,41$ kg/m^2 , što je u skladu sa nalazima drugih studija¹⁶.

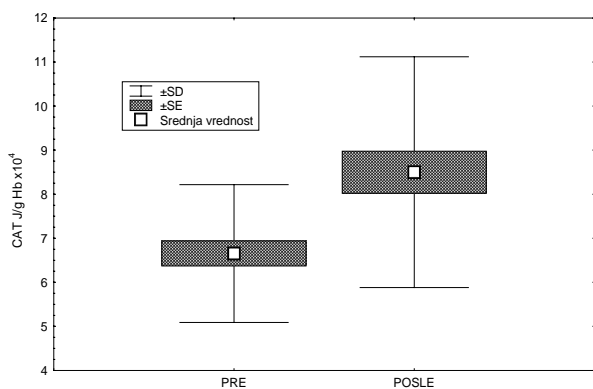
Ispitivanjem oksidativnog statusa došli smo do rezultata da se nakon trenaznog procesa statistički značajno smanjuju prosečne vrednosti O_2^- ($Z = 2,191$; $p < 0,05$) (slika 1) i značajno povećavaju srednje vrednosti nivoa H_2O_2 ($Z = 2,619$; $p < 0,001$) (slika 2). Empirijska distribucija pre i posle trenaznog procesa statistički značajno se razlikuje od normalne kod obe ispitivane ROS.

Razlike u prosečnim vrednostima aktivnosti SOD pre i posle trenaznog procesa nisu potvrđene kao statistički zna-



Sl. 3 – Promena nivoa superoksid-dismutaze (SOD) pre i posle opterećenja ($p > 0,05$)

SE – standardna greška; SD – standardna devijacija; CI interval poverenja



Sl. 4 – Promena nivoa katalaze (CAT) pre i posle opterećenja ($p < 0,005$)

SD – standardna devijacija; SE – standardna greška; CI interval poverenja

Diskriminacionom analizom posmatrane su sve varijabile oksidativnog statusa pre i posle opterećenja. Najveću i najznačajniju diskriminativnost pokazali su nivo CAT i SOD, a manji nivo O_2^- i H_2O_2 .

Rezultati korelacione analize pre opterećenja pokazali su da najveći stepen povezanosti postoji između ispitivanih ROS ($r = 0,719$; $p < 0,01$). Blaga korelacija dobijena je između nivoa O_2^- i CAT i nije potvrđena kao signifikantna. Ostale korelacije bile su niske ili gotovo neznačajne. Posle opterećenja najveća povezanost, ali inverzna, dobijena je za enzime antioksidativnog zaštitnog sistema CAT i SOD. U našem daljem ispitivanju analiziran je stepen korelacije svakog pojedinačnog parametra pre i posle opterećenja, kao i kanonična korelaciona analiza za sve parametre oksidativnog statusa. Najveći stepen korelacije za izmerene vrednosti pre i posle opterećenja dobijen je za nivo O_2^- ($r = 0,651$; $p < 0,001$) i H_2O_2 ($r = 0,586$; $p < 0,001$), dok su za aktivnosti CAT ($r = 0,115$; $p > 0,05$) i SOD ($r = 0,212$; $p > 0,05$) dobijene slabe ili blage korelacije. Međutim, ako se posmatra grupa ispitivanih parametara oksidativnog statusa, iz dobijene kanonične korelacione analize vidi se da je korelacija visoka i statistički značajna ($R_{can} = 0,893$; $F = 3,83$; $p < 0,001$). Korelacija između O_2^- i H_2O_2 sa jedne strane i SOD i CAT sa druge, blaga je i nesignifikantna.

Diskusija

Vrednosti ispitivanih antropometrijskih obeležja naših sportista u skladu su sa nalazima drugih studija¹⁶.

Trening može imati pozitivne ili negativne efekte na oksidativni stres u zavisnosti od opterećenja i drugih elemenata. Negativni efekti se najčešće dovode u vezu sa pretreniranošću¹⁷. Iorio¹⁸ je pokazao primenom *diacron reactive oxygen metabolites* (d-ROMs) testa (*Diacron International sas patent*, Grosseto, Italy) kojim se prati nivo ROS u serumu/plazmi (prvenstveno H_2O_2) da rekreativci i vrhunski sportisti imaju niže vrednosti ROS u poređenju sa osobama koje se ne bave sportom. Takođe, nakon vežbanja nivo ROS u serumu povećao se u odnosu na bazalne vrednosti, merene

u stanju mirovanja i kod sportista i kod osoba koje se ne bave sportom, ali su vrednosti d-ROMs testa kod sportista bile niže u poređenju sa osobama koje se ne bave sportom. Ove činjenice pokazuju da osobe koje se ne bave sportom imaju manje efikasan AOS u odnosu na sportiste^{18,19}.

Dosadašnja istraživanja, takođe, pokazala su da se preventivnim delovanjem, unosom egzogenih antioksidanasa ishranom ili u formi specifične suplementacije, neželjena dejstva reaktivnih vrsta kiseonika mogu redukovati.

Jedno od mogućih objašnjenja da je nakon opterećenja, tokom intenzivnog treninga, došlo do statistički značajnog smanjenja nivoa O_2^- i porasta koncentracije H_2O_2 nalazi se u brzini hemijskih reakcija u kojima se ovi slobodni radikali razgrađuju. Brzina enzimske reakcije u kojoj SOD katalizuje konverziju O_2^- u molekularni kiseonik i H_2O_2 iznosi $2 \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ ²⁰, dok se katalazna brza reakcija odvija brzinom $10^7 \text{ mol}^{-1} \text{ sec}^{-1}$, pri čemu dolazi do razgradnje H_2O_2 u vodu i molekularni kiseonik. Dakle, O_2^- se razgrađuje brže od H_2O_2 .

Aktivnost ukupne SOD pokazuje minimalne razlike u ispitivanim fazama. Generalno male razlike u aktivnosti SOD u skladu su sa nalazima drugih autora, da se aktivnost SOD značajno menja tek pri visokoj produkciji reaktivnih vrsta kiseonika²¹. Porast vrednosti SOD odgovara i nalazima drugih autora kod drugih sportista (vrhunski biciklisti, fudbaleri)^{22,23}. Dakle, smanjenje koncentracije O_2^- praćeno je, na prvi pogled, paradoksalnim beznačajnim promenama u enzimskoj aktivnosti SOD. Objašnjenje najverovatnije leži u činjenici da je količina O_2^- prisutna pre i posle opterećenja nedovoljno visoka da bi značajno stimulisala SOD. Takođe, najverovatnije je da nivo antioksidanasa u plazmi (nažalost, nisu određivani), u prvom redu askorbata i dihidroaskorbata, u dovoljnoj meri kupira oslobađanja O_2^- izazvano fizičkim opterećenjem.

S druge strane porast nivoa H_2O_2 praćen je porastom aktivnosti antioksidativnog enzima CAT u eritrocitima, što predstavlja najznačajniji rezultat našeg istraživanja. Ovaj podatak nedvosmisleno ukazuje na činjenicu da je kod vrhunskih sportista koji su u dugogodišnjem intenzivnom treningu (što je, inače bila naša ispitivana grupa) došlo do fantastičnog razvoja enzimskog kompenzatornog mehanizma nakon potencijalno oksidativnog oštećenja izazvanog fizičkim opterećenjem, odnosno povećanja ekspresije enzima koji predstavlja drugi nivo antioksidativne zaštite u eritrocitima u kasnadi $O_2^-/SOD/H_2O_2/CAT$.

Zaključak

Kontinuirano bavljenje pravilno doziranom fizičkom aktivnošću, dovodi do protektivnih efekata na eventualni redoks stres pri intenzivnom fizičkom opterećenju. Rezultati ovog istraživanja ukazuju da ni intenzivan trening, ukoliko je studiozno pripremljen ne mora biti potencijalni uzrok odloženih zdravstvenih problema, već, naprotiv, dovodi do održavanja fiziološkog balansa u organizmu, bar kada govorimo o redoks statusu.

L I T E R A T U R A

1. *Hallivell B, Gutteridge JMC.* Free radicals in biology and medicine. 2nd ed. Oxford, UK. New York: Oxford University Press; 1999.
2. *Sies H.* Oxidative stress: introductory remarks. In: *Sies H,* editor. Oxidative stress. New York: Academic Press; 1985. pp 281–314.
3. *Emerit I.* Reactive oxygen species, chromosome mutation, and cancer: possible role of clastogenic factors in carcinogenesis. *Free Radic Biol Med* 1994; 16(1): 99–109.
4. *Darley-Usmar V, Hallivell B.* Blood radicals: reactive nitrogen species, reactive oxygen species, transition metal ions, and the vascular system. *Pharm Res* 1996; 13(5): 649–62.
5. *Hallivell B, Whiteman M.* Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol* 2004; 142(2): 231–55.
6. *Cotgreave LA, Moldéus P, Orrenius S.* Host biochemical defense mechanisms against prooxidants. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1988; 28: 189–212.
7. *Davies KJ.* Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp* 1995; 61: 1–31.
8. *Ji LL.* Oxidative stress during exercise: implication of antioxidant nutrients. *Free Radic Biol Med* 1995; 18(6): 1079–86.
9. *Mujović VM.* ed. Autacoid system. Belgrade: Nauka; 1998. (Serbian)
10. *Kingsley MI, Wadsworth D, Kilduff LP, McEneny J, Benton D.* Effects of phosphatidylserine on oxidative stress following intermittent running. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37(8): 1300–6.
11. *Hallivell B.* How to characterize a biological antioxidant. *Free Radic Res Commun* 1990; 9(1): 1–32.
12. *Misra HP, Fridovich I.* The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem* 1972; 247(10): 3170–5.
13. *Beutler E.* Catalase. In: *Butler E,* editor. Red cell metabolism. A manual of biochemical methods. New York: Grune and Stratton; 1982. p. 105–6.
14. *Pick E, Keisari Y.* A simple colorimetric method for the measurement of hydrogen peroxide produced by cells in culture. *J Immunol Methods* 1980; 38(1–2): 161–70.
15. *Auclair C, Voisin E.* Nitroblue tetrazolium reduction. In: *Greenwald RE,* editor. CRC Handbook of Methods for Oxygen Radical research. Boca Raton: CRC Press; FL 1985. pp. 123–32.
16. *Baker JS, Davies B.* Variation in resistive force selection during brief high intensity cycle ergometry: implications for power assessment and production in elite karate practitioners. *Journal of Sport Science and Medicine* 2006; CSSI, 42–6.
17. *Finaud J, Lac G, Filaire E.* Oxidative stress: relationship with exercise and training. *Sports Med* 2006; 36(4): 327–58.
18. *Iorio EL.* d-ROMs test in sport. *Cosmetic News* 2004; 157: 272–75.
19. *Iorio EL.* Oxidative stress, sport trauma and rehabilitation. New proposals for an integrated approach. Bologna: Proceedings XIV International Congress on Sports Rehabilitation and Traumatology. Bologna, Italy: 2005. p. 127.
20. *Fridovich I.* Superoxide radical: an endogenous toxicant. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1983; 23: 239–57.
21. *Spasić MB, Sačić ZS, Bužadžić B, Korać B, Blagojević D, Petrović VM.* Effect of long-term exposure to cold on the antioxidant defense system in the rat. *Free Radic Biol Med* 1993; 15(3): 291–9.
22. *Lekbi C, Gupta PH, Singh B.* Influence of exercise on oxidant stress products in elite Indian cyclists. *Br J Sports Med* 2007; 41(10): 691–3.
23. *Schippinger G, Wonisch W, Abuja PM, Fankhauser F, Winkelhofer-Roob BM, Halwachs G.* Lipid peroxidation and antioxidant status in professional American football players during competition. *Eur J Clin Invest* 2002; 32(9): 686–92.

Rad primljen 28. X 2008.



Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on data a Balkan country in socioeconomic transition

Analiza troškova/kliničkog efekta četiri imunomodulatorne terapije relapsno-remitirajuće multiple skleroze: Markovljev model baziran na podacima iz države na Balkanu koja je u socioekonomskoj tranziciji

Slobodan M. Janković, Marina Kostić, Marija Radosavljević, Danka Tešić,
Nataša Stefanović-Stoimenov, Ivan Stevanović, Slađana Raković,
Jelena Aleksić, Marko Folić, Aleksandra Aleksić, Ivana Mihajlović,
Nenad Biorac, Jelena Borlja, Radosava Vučković

Medical Faculty, Kragujevac, Serbia

Abstract

Background/Aim. A cost-effectiveness analyses of immunomodulatory treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in developed countries have shown that any benefit from these drugs is achieved at very high cost. The aim of our study was to compare the cost-effectiveness of five treatment strategies in patients diagnosed with RRMS (symptom management alone and in combination with subcutaneous glatiramer acetate, intramuscular interferon β -1a, subcutaneous interferon β -1a, or intramuscular interferon β -1b) in a Balkan country in socio-economic transition. **Methods.** The Markov model was developed based on the literature about effectiveness and on local Serbian cost calculations. The duration of a cycle in the model was set to a month. The baseline time horizon was 480 months (40 years). The societal perspective was used for costs and outcomes, and they were discounted for 3% annually. Monte Carlo micro simulation with 1000 virtual patients was done. **Results.** Significant gain with immunomodulatory therapy was achieved only in relapse-free years, while the time spent in health states EDSS 0.0–5.5 was longer with symptomatic therapy only, and gains in life years and QALYs were only marginal. One QALY gained costs more than a billion of Serbian dinars (more than 20 million US dollars), making each of the four immunomodulatory therapies cost-ineffective. **Conclusion.** Our study suggests that immunomodulatory therapy of RRMS in a Balkan country in socio-economic transition is not cost-effective, regardless of the type of the therapy. Moderate gain in relapse-free years does not translate to gain in QALYs, probably due to adverse effects of immunomodulatory therapy.

Key words:

multiple sclerosis; cost and analysis; imunologic factors; treatment outcome; yugoslavia.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Analize troškova/efekata imunomodulatorne terapije za relapsno-remitirajuću multiplu sklerozu u zemljama u razvoju pokazale su da se svaki pozitivan efekat ove terapije postiže samo uz vrlo visoke troškove. Cilj naše studije bio je da se uporedi odnos troškovi/efekat pet strategija lečenja bolesnika sa dijagnostikovanom relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom (samo simptomatsko lečenje i u kombinaciji sa glatirameracetatom potkožno, interferonom β -1a intramuskularno, interferonom β -1a potkožno ili sa interferonom β -1b intramuskularno) u državi na Balkanu koja je u socioekonomskoj tranziciji. **Metode.** Markovljev model razvijen je na osnovu podataka iz literature o efektivnosti i na osnovu troškova lečenja u Srbiji. Trajanje jednog ciklusa u modelu bilo je jedan mesec. Vremenski horizont iznosio je 40 godina. Za troškove i ishode korišćena je perspektiva društva i oni su diskontovani po stopi od 3% godišnje. Urađena je Monte Karlo mikrosimulacija modela sa 1 000 virtuelnih bolesnika. **Rezultati.** Značajan dobitak sa imunomodulatornom terapijom registrovan je samo u godinama bez relapsa, dok je vreme provedeno u stanjima EDSS 0,0–5,5 bilo duže samo sa simptomatskom terapijom, a dobitak u godinama života i godinama života prilagođenim za kvalitet bio je samo marginalan. Jedna dobijena godina života prilagođena za kvalitet košta više od milijardu srpskih dinara, što čini svaku od imunomodulatornih terapija farmakoekonomski neisplativom. **Zaključak.** Naša studija ukazuje da imunomodulatorna terapija relapsno-remitirajuće multiple skleroze u zemljama u socioekonomskoj tranziciji nije farmakoekonomski isplativa, bez obzira na vrstu terapije. Umereni dobitak u godinama bez relapsa ne pretvara se u dobitak u godinama života prilagođenim za kvalitet, verovatno zbog neželjenih dejstava imunomodulatorne terapije.

Ključne reči:

multipla skleroza; cene i analize cena; imunski faktori; lečenje, ishod; srbija.

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory autoimmune disease of the central nervous system with significant prevalence. Multiple sclerosis affects approximately 2.5 million individuals worldwide, with an incidence of approximately 7 new cases per 100 000 people per year, and a lifetime risk of 1 in 400^{1,2}. The prevalence of MS in Serbia, one of the Balkan countries, is 41.5 cases per 100 000 inhabitants³. Due to high costs of MS treatment and care (annual drug costs/patient are estimated to range from 60 pounds to 10 200 pounds in UK)⁴, this disease is one of the major causes of rapidly increasing pressure to limited health budgets of Balkan countries in socio-economic transition. More than 10% of all drug costs in Serbian hospitals are caused by immunomodulatory drugs for MS⁵.

There are three main types of MS: relapsing-remitting MS (RRMS), secondary progressive MS (SPMS), and primary progressive/relapsing MS (PPMS or PRMS). At disease onset, approximately 80% of MS patients have RRMS, and the remaining 20% have PPMS or PRMS. The majority of RRMS patients progress to SPMS after 10 years⁶. Two new classes of immunomodulatory drugs (subcutaneous glatiramer acetate and β -interferons) have been approved as first-line treatments for RRMS in Serbia a few years ago, after their effectiveness and cost/effectiveness were shown in a number of studies. These drugs reduced frequency of relapses for approximately 30% in the majority of the studies⁷. However, all published cost/effectiveness evaluations of immunomodulatory therapies for RRMS have been conducted from perspectives outside Balkan countries^{8,9}. On the other hand, majority of Balkan countries are still in socio-economic transition from planned economies of socialistic type to liberal, market-driven economies. Although these countries belong to higher-middle-income countries group (2007 gross national income per capita from \$3,706 to \$11,455)¹⁰, their annual health budget per capita is low (e.g. Bulgaria \$272, Serbia \$212, Montenegro \$212 and Romania \$250)¹¹. Due to their socialistic heritage, health systems in these countries are still state-owned, and prices of health services are administratively controlled by state-owned health insurance funds. While drug and medical device prices in Balkan countries are similar to prices in developed European countries, prices of health care services are much lower¹². This creates different economic environment in the health care, and could produce significant differences in cost-effectiveness of the same medical procedure or drug in high-income European countries and Balkan countries.

The aim of the study was to examine the cost-effectiveness of five treatment strategies in patients diagnosed with RRMS (symptom management alone and in combination with subcutaneous glatiramer acetate, intramuscular interferon β -1a, subcutaneous interferon β -1a, or intramuscular interferon β -1b) by Markov model based on literature about effectiveness and on local Serbian cost calculations.

Methods

The Markov model was developed for cost-effectiveness comparison of five treatment strategies to treat pa-

tients diagnosed with RRMS in Serbia. The strategies were symptom management alone and symptom management in combination with one of the following: with subcutaneous glatiramer acetate (SC GA), subcutaneous interferon β -1a (SC IFN β -1a), intramuscular interferon β -1a (IM IFN β -1a), or subcutaneous interferon β -1b (SC IFN β -1b). Seven health states were established in the model in terms of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)¹³, like in the study of Bell et al¹⁴: EDSS 0.0–2.5 (no or few limitations in mobility), EDSS 3.0–5.5 (moderate limitations in mobility), EDSS 6.0–7.5 (walking aid or wheelchair necessary), EDSS 8.0–9.5 (confined to bed), death (natural causes or EDSS 10), relapse EDSS 0.0–2.5 (relapse with a change in disability within EDSS 0.0–2.5) and relapse EDSS 3.0–5.5 (relapse with a change in disability within EDSS 3.0–5.5). All health states may transit in the next cycle to itself or to death; the EDSS 0.0–2.5 may transit to EDSS 3.0–5.5 or the relapse states; relapse EDSS 0.0–2.5 may transit to relapse EDSS 3.0–5.5, EDSS 0.0–2.5 or EDSS 3.0–5.5; relapse EDSS 3.0–5.5 may transit to EDSS 3.0–5.5 or EDSS 6.0–7.5; EDSS 3.0–5.5 may transit to relapse EDSS 3.0–5.5 or to EDSS 6.0–7.5; finally, EDSS 6.0–7.5 may transit to EDSS 8.0–9.5.

The duration of one cycle in the model was set to one month. The baseline time horizon was 480 months (40 years). The societal perspective was used for costs and outcomes, and they were discounted for 3% annually. All costs were expressed in 2008 Serbian dinars (RSD). The data on probabilities of progression, utilities, initial patient distribution and effectiveness (quality-adjusted life years gained, life years gained, etc.) of the five treatment options were obtained from the study of Bell et al¹⁴, who, for the purpose of their analysis, reviewed published clinical trials, meta-analyses and systematic reviews on the topic. The data on costs were taken from the files of the patients in each of the health states, randomly selected from the patient population treated in the Clinical Center in Kragujevac, Serbia, during the first half of the year 2008. The prices of health services were taken from the Republic Institute for Health Insurance (RIHI) Tariff Book¹², and the prices of drugs from the List of drugs issued by RIHI¹⁵. The costs of lost wages were calculated on the basis of the value of average monthly net salary in Serbia during the first six months of 2008¹⁶. The parameters and values used in the base-case Markov model are shown in Table 1.

There were the following outcomes from the model: life-years gained; quality-adjusted life years (QALYs) gained; average number of years spent in EDSS 0.0–5.5; average number of years spent relapse free; total costs, costs of drug therapy, costs of MS-patients' care [e.g., physical therapy, check-ups, tests, etc.], and lost wages costs. The incremental cost-effectiveness ratios comparing symptom management alone with symptom management combined with each of the 4 immunomodulatory therapies were also calculated. Model parameters were varied in sensitivity analyses for \pm 50%.

The model was built with the help of TreeAge software¹⁷. The Monte Carlo Simulations of the model were performed, using microsimulation trials with 1 000 hypothetical patients. For each immunomodulatory therapy the mean cost and mean effect of a treatment were calculated, as well as its

Table 1

The parameters and values used in the Base-Case Markov model		
Parameter	Value	Reference
Initial patient distribution among		
EDSS health states		
EDSS 0.0–2.5	26.4%	Bell et al. ¹⁴
EDSS 3.0–5.5	58.7%	
EDSS 6.0–7.5	13.8%	
EDSS 8.0–9.5	1.1%	
Monthly probability of disease progression (symptom management)		
EDSS 0.0–2.5 to 3.0–5.5	0.004438	Bell et al. ¹⁴
EDSS 3.0–5.5 to 6.0–7.5	0.009189	
EDSS 6.0–7.5 to 8.0–9.5	0.003583	
EDSS 8.0–9.5 to 10 (death)	0.000952	
Monthly probability of relapse (symptom management)		
	0.0755	Bell et al. ¹⁴
Treatment effects of SC GA and β -interferons, % reduction in:		
Probability of disease progression	30%	Bell et al. ¹⁴
Probability of relapse	27%	
Monthly drug acquisition costs, 2008		
RSD		
SC GA	86,001.21	RIHI's list drugs ¹⁵
IM IFN β -1a	82,553.90	
SC IFN β -1a	82,553.90	
SC IFN β -1b	72,669.30	
Health state-specific MS-related costs (monthly)		
EDSS 0.0–2.5	1,691.08	Patient files and the Tariff Book ¹²
EDSS 3.0–5.5	2,003.464	
EDSS 6.0–7.5	5,073.24	
EDSS 8.0–9.5	6,764.32	
Relapse EDSS 0.0–2.5	12,768.96	
Relapse EDSS 3.0–5.5	14,037.27	
Monthly cost of lost worker productivity ([no. of days missed/30] \times average monthly salary in Serbia \times fraction of patients employed)		
EDSS 0.0–2.5	13,650.56	Patient employment records
EDSS 3.0–5.5	27,380.51	
EDSS 6.0–7.5	40,950.24	
EDSS 8.0–9.5	54,623.87	
Utility weights		
EDSS 0.0–2.5	0.824	Bell et al. ¹⁴
EDSS 3.0–5.5	0.679	
EDSS 6.0–7.5	0.533	
EDSS 8.0–9.5	0.491	
Utility decrement associated with relapse	0.094	

EDSS – Expanded Disability Status Scale

incremental cost/effectiveness in regard to symptomatic therapy. The willingness to pay was set up at 5,000,000.00 RSD.

Results

When cost/effectiveness calculation method was used in the model, comparing total costs with QALY gained, life-

years gained, years spent in EDSS 0.0–5.5 or with years spent relapse free, Monte Carlo simulation had the output shown in Table 2. While the total costs of all four immunomodulatory therapies are 2–3 times higher than total costs of symptomatic therapy, the difference in effectiveness is very low (e.g. 0.6 QALYs or 0.4 LYs), making one additional QALY gained extremely expensive (more than 1 billion RSD

Table 2

Results of Monte Carlo simulation when total costs were used as outcome. Incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) were calculated with symptomatic therapy as baseline. The costs are expressed in millions of Serbian dinars (MRSD)

Treatment	Total costs and QALYs (mean \pm SD)			Total cost and life years gained (mean \pm SD)			Total costs and years EDSS 0.0– 5.5 gained (mean \pm SD)			Total costs and relapse free years gained (mean \pm SD)		
	Costs	QALYs	ICER	Costs	LYs	ICER	Costs	YE _{dss}	ICER	Costs	RFYs	ICER
Symptom management	8.9 \pm 4.7	9.2 \pm 4.2	–	8.9 \pm 4.5	16.0 \pm 7.0	–	8.9 \pm 4.5	8.7 \pm 6.0	–	8.9 \pm 4.6	11.4 \pm 6.3	–
SC GA	15.7 \pm 7.9	9.8 \pm 4.4	1,240 \pm 15,596	16.0 \pm 7.7	16.4 \pm 7.0	2.4 \pm 3.7	15.7 \pm 7.7	9.0 \pm 6.4	-2.8 \pm 6.8	15.6 \pm 7.7	12.8 \pm 6.7	30.5 \pm 50.6
SC IFN β -1a	25.6 \pm 12.0	9.8 \pm 4.3	4,520 \pm 61,855	25.6 \pm 11.5	16.4 \pm 7.0	5.2 \pm 8.5	25.4 \pm 1.6	7.1 \pm 6.1	-5.2 \pm 25.6	25.7 \pm 12.0	16.0 \pm 7.2	8.4 \pm 6.9
IM IFN β -1a	25.5 \pm 12.1	9.8 \pm 4.4	4,527 \pm 61,854	25.6 \pm 11.5	16.4 \pm 7.0	5.2 \pm 8.5	25.4 \pm 11.6	7.1 \pm 6.1	-5.2 \pm 25.6	25.6 \pm 12.0	16.0 \pm 7.2	8.4 \pm 6.9
SC IFN β -1b	23.7 \pm 11.2	9.8 \pm 4.3	4,022 \pm 55,055	23.7 \pm 10.7	16.4 \pm 7.0	4.7 \pm 7.4	23.6 \pm 10.8	7.1 \pm 6.1	-4.6 \pm 22.8	23.8 \pm 11.1	16.0 \pm 7.2	7.5 \pm 6.1

EDSS – Expanded Disability Status Scale; QALYs – Quality-adjusted life years

for glatiramer and more than 4 billion RSD for interferons beta). Although glatiramer has better cost/effectiveness ratio in MS when compared with interferons beta, it is not cost/effective alternative to symptomatic therapy of MS.

The average costs of drug therapy were compared with average number of QALYs gained, average number of life-years gained, average number of years spent in EDSS 0.0–5.5 or with average number of years spent relapse free, by Monte Carlo simulation. The results relate to whole time horizon of the study (480 months), and are shown in Table 3.

modulatory therapies are compared with patient-care costs of symptomatic therapy, they are still higher; in the same time, the difference in effectiveness is very low (e.g. 0.5 QALYs or 0.4 LYs), making one additional QALY gained still expensive (more than 11 million RSD for glatiramer and more than 300 million RSD for interferons beta). However, the costs of one additional LY gained (35,000 RSD for glatiramer and more than 0.4 million RSD for interferons) and one additional relapse-free year gained (0.35 million RSD for glatiramer and more than 0.4 million RSD for interfer-

Table 3
Results of Monte Carlo simulation when costs of drug therapy were used as outcome. Incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) were calculated with symptomatic therapy as baseline. The costs are expressed in millions of Serbian dinars (MRSD)

Treatment	Drug costs and QALYs (mean ± SD)			Drug costs and life years gained (mean ± SD)			Drug costs and years EDSS 0.0–5.5 gained (mean ± SD)			Drug costs and relapse free years gained (mean ± SD)		
	Costs	QALYs	ICER	Costs	LYs	ICER	Costs	YEdss	ICER	Costs	RFYs	ICER
Symptom management	0.57±0.29	9.3±4.1	–	0.55±0.29	15.8±7.2	–	0.55±0.29	8.6±6.3	–	0.57±0.30	11.1±6.2	–
SC GA	7.3±6.3	9.7±4.2	2,678±29,219	7.4±6.2	16.0±7.3	0.7±5.6	7.4±6.1	9.0±6.5	1.1±9.7	7.4±6.2	12.8±6.7	12.3±295.2
SC IFN β-1a	16.5±7.2	9.7±4.2	6,993±74,461	16.1±7.3	16.0±7.2	2.2±10.1	16.0±7.2	7.0±6.2	0.7±78.9	16.4±7.3	15.9±7.1	8.1±17.7
IM IFN β-1a	16.5±7.3	9.7±4.2	7,013±74,460	16.1±7.3	16.0±7.2	2.2±10.1	16.0±7.3	7.0±6.2	0.7±78.9	16.4±7.3	15.9±7.1	8.2±17.7
SC IFN β-1b	14.6±6.4	9.7±4.2	6,173±65,541	14.2±6.5	16.0±7.3	1.9±8.9	14.2±6.4	7.0±6.2	0.6±69.5	14.5±6.4	16.0±7.0	7.2±15.5

EDSS – Expanded Disability Status Scale; QALYs – Quality-adjusted life years

While the drug acquisition costs of all four immunomodulatory therapies are 10–30 times higher than drug acquisition costs of symptomatic therapy, the difference in effectiveness is very low (e.g. 0.5 QALYs or 0.2 LYs), making one additional QALY gained extremely expensive (more than 2 billion RSD for glatiramer and more than 6 billion RSD for interferons beta). Although glatiramer has better drug acquisition cost/effectiveness ratio in multiple sclerosis when compared with interferons beta, it is not drug acquisition cost/effective alternative to symptomatic therapy of multiple sclerosis.

The average costs of MS-patients' care were compared with average number of QALYs gained, average number of life-years gained, average number of years spent in EDSS 0.0-5.5 or with average number of years spent relapse free, by Monte Carlo simulation. The results relate to the whole time horizon of the study (480 months), and are shown in Table 4. When the patient-care costs of all four immuno-

modulatory therapies are compared with patient-care costs of symptomatic therapy, they are still higher; in the same time, the difference in effectiveness is very low (e.g. 0.5 QALYs or 0.4 LYs), making one additional QALY gained still expensive (more than 11 million RSD for glatiramer and more than 300 million RSD for interferons beta). However, the costs of one additional LY gained (35,000 RSD for glatiramer and more than 0.4 million RSD for interferons) and one additional relapse-free year gained (0.35 million RSD for glatiramer and more than 0.4 million RSD for interfer-

modulatory therapies are reasonable. This result shows that principal source of unbeneficial cost/effectiveness ratio of immunomodulatory therapy in MS patients are high drug acquisition costs. The average lost wages costs were compared with average number of QALYs gained, average number of life-years gained, average number of years spent in EDSS 0.0–5.5 or with average number of years spent relapse free, by Monte Carlo simulation. The results relate to the whole time horizon of the study (480 months), and are shown in Table 5. The lost wages total costs of all four immunomodulatory therapies are lower for up to 5% than lost wages costs of symptomatic therapy, while the gain in effectiveness with immunomodulatory therapy is still present, albeit low (e.g. 0.5 QALYs or 0.4 LYs); the results show beneficial effect of immunomodulatory therapy on working ability of the patients. The cost-effectiveness ratios of all four immunomodulatory therapies are similar (see Table 5).

Table 4
Results of Monte Carlo simulation when costs of MS-patients' care were used as outcome. Incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) were calculated with symptomatic therapy as baseline. The costs are expressed in millions of Serbian dinars (MRSD)

Treatment	Care costs and QALYs (mean ±SD)			Care costs and life years gained (mean ± SD)			Care costs and years EDSS 0.0-5.5 gained (mean ± SD)			Care costs and relapse free years gained (mean ± SD)		
	Costs	QALYs	ICER	Costs	LYs	ICER	Costs	YEdss	ICER	Costs	RFYs	ICER
Symptom management	0.97±0.47	9.2±4.1	–	0.97±0.48	16.0±7.2	–	0.98±0.49	9.1±6.4	–	0.97±0.47	11.5±6.6	–
SC GA	1.1±0.5	9.7±4.3	11.2±98.6	1.1±0.5	16.4±7.2	0.035±0.25	1.1±0.5	9.5±6.8	0.35±3.15	1.1±0.48	12.8±6.8	0.35±1.73
SC IFN β-1a	2.0±1.2	9.7±4.3	377.4±5,443.0	2.0±1.2	16.4±7.2	0.47±1.1	2.0±1.2	7.2±6.4	-0.19±3.28	2.0±1.2	16.1±7.1	0.41±0.42
IM IFN β-1a	2.0±1.2	9.7±4.3	378.5± 5,442.9	2.0±1.2	16.4±7.2	0.47±1.1	2.0±1.2	7.2±6.4	-0.19±3.28	2.0±1.2	16.1±7.1	0.41±0.42
SC IFN β-1b	2.0±1.2	9.7±4.3	381.7±5,491.5	2.0±1.2	16.4±7.2	0.49±1.1	2.0±1.2	7.2±6.4	-0.19±3.32	2.0±1.2	16.1±7.1	0.42±0.42

EDSS – Expanded Disability Status Scale; QALYs – Quality-adjusted life years

Table 5

Results of Monte Carlo simulation when lost wages costs were used as outcome. Incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) were calculated with symptomatic therapy as baseline. The costs are expressed in millions of Serbian dinars (MRSD)

Treatment	Lost wages costs and QALYs (mean ± SD)			Lost wages costs and life years gained (mean ± SD)			Lost wages costs and years EDSS 0.0–5.5 gained (mean ± SD)			Lost wages costs and relapse free years gained (mean ± SD)		
	Costs	QALYs	ICER	Costs	LYs	ICER	Costs	YE _{dss}	ICER	Costs	RFYs	ICER
Symptom management	7.2±3.8	9.0±4.1	–	7.5±3.9	16.1±7.2	–	7.4±3.8	9.0±6.3	–	7.4±3.8	11.2±6.4	–
SC GA	7.0±3.6	9.5±4.3	-0.29±2.20	7.3±3.7	16.5±7.3	-0.03±1.08	7.2±3.6	9.2±6.6	0.005±1.30	7.2±3.6	12.6±6.8	1.6±53.7
SC IFN β-1a	7.0±3.6	9.5±4.3	-0.30±2.1	7.3±3.7	16.5±7.3	-0.03±1.08	7.2±3.6	6.9±6.2	-0.59±10.54	7.2±3.6	16.0±7.1	-0.22±2.02
IM IFN β-1a	7.0±3.6	9.5±4.3	-0.29±2.20	7.3±3.7	16.5±7.2	-0.03±1.08	7.2±3.6	6.9±6.2	-0.59±10.54	7.2±3.6	16.0±7.1	-0.22±2.02
SC IFN β-1b	7.0±3.6	9.5±4.3	-0.30±2.21	7.3±3.7	16.5±7.2	-0.03±1.08	7.2±3.6	6.9±6.2	-0.59±10.54	7.2±3.6	16.0±7.1	-0.22±2.02

EDSS – Expanded Disability Status Scale; QALYs – Quality-adjusted life years

The distribution of incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) calculated by Monte Carlo simulation for total costs per OALY is shown at Figure 1 for all four immunomodulatory therapies. For all four immunomodulatory therapies ICERs for the majority of virtual patients lay on the left of willingness-to-pay line, making these options cost/ineffective.

The multiple univariate sensitivity analysis was made using Tornado diagram. All parameters used in the model were varied simultaneously, changing their values for ± 50%. Even with the most influential variable (discount rate) net monetary benefit remained positive, within the range 30 - 47 millions of Serbian dinars. Besides the discount rate, other

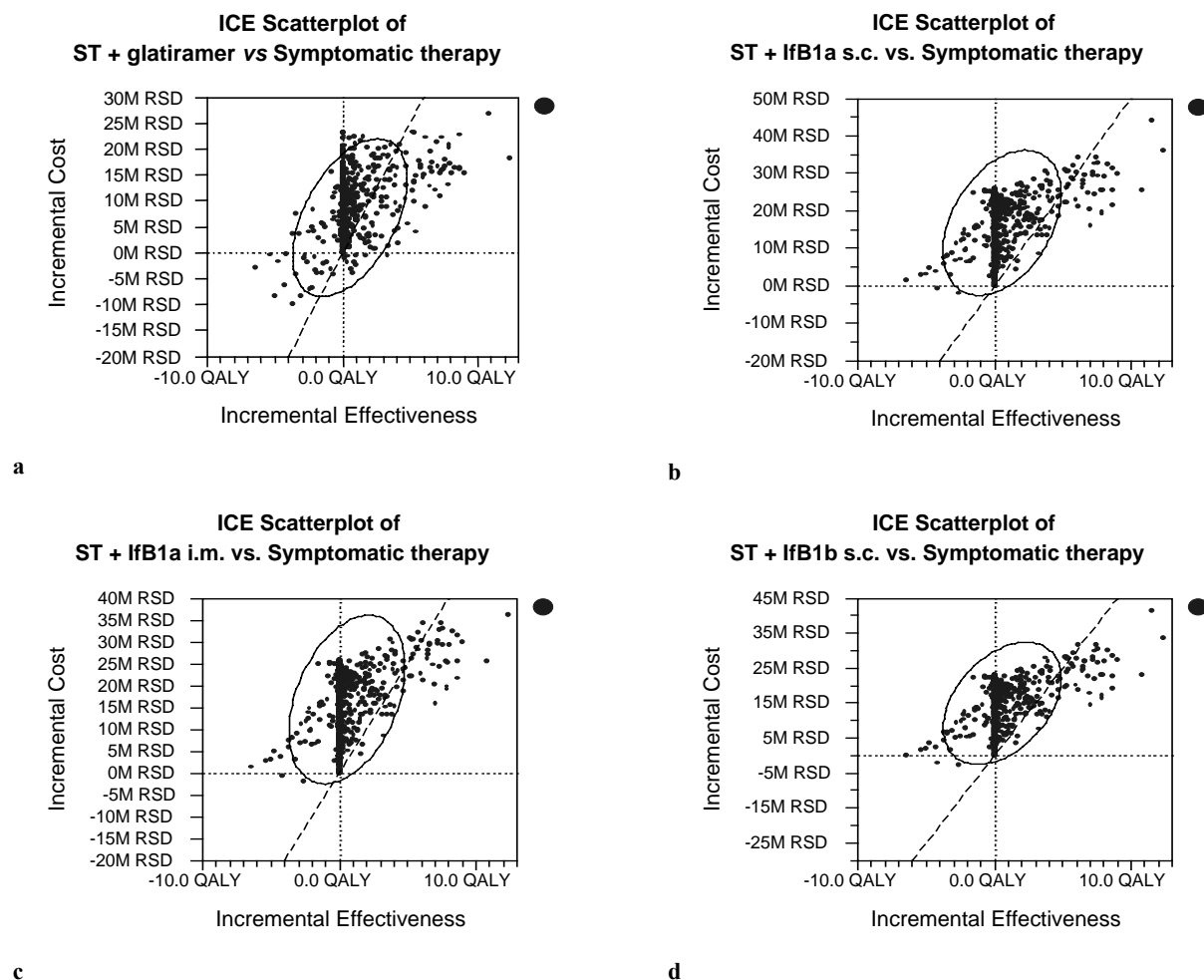


Fig. 1 – Distributions of incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) calculated by Monte Carlo simulation for total costs per Quality adjusted life year (OALY). a) Subcutaneous glatiramer acetate; b) Subcutaneous interferon β-1a; c) Intramuscular interferon β-1a (IM IFNβ-1a); d) Subcutaneous interferon β-1b.

influential variables were QALYs gained and lost wages in different EDSS states of MS (Figure 2). However, even 50% increase in effectiveness could not offset maleficent effect of high drug acquisition costs on ICER.

(more than 20 million US dollars), making each of the four immunomodulatory therapies cost-ineffective (Figure 1). Another reason for such result are low prices of health services in Serbia, which are arbitrarily decided on by the

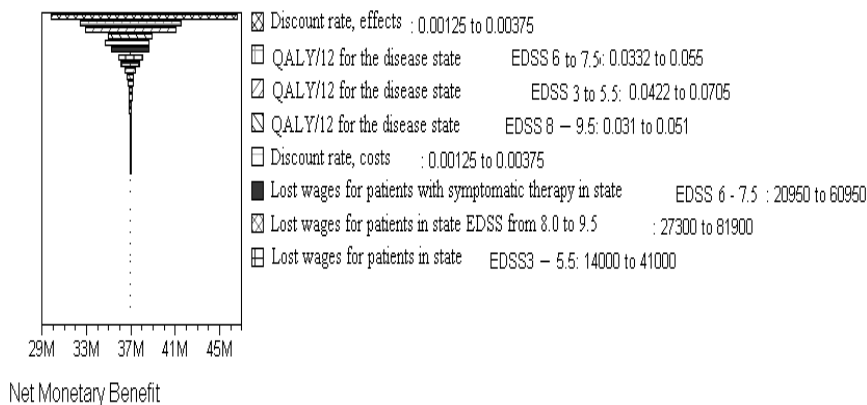


Fig. 2 – The multiple univariate sensitivity analysis presented by the Tornado diagram.
EDSS – Expanded Disability Status Scale; QALYs – Quality-adjusted life years

Discussion

A cost-effectiveness analysis of three immunomodulatory treatments for newly diagnosed nonprimary progressive MS: interferon beta-1a, interferon beta-1b, and glatiramer acetate was recently performed in the milieu of U.S.A. health system¹⁸. If a treatment lasts for 10 years, interferon beta-1a is the most favorable treatment option, with an incremental cost-effectiveness ratio of \$2,200,000/QALY for women and \$1,800,000/QALY for men, compared with no treatment¹⁸. The same study has shown that the immunomodulatory therapy does not bring more quality-adjusted life years than no treatment. Some other studies have shown that glatiramer has more favorable cost-effectiveness ratio than interferons¹⁴. A systematic review of cost/effectiveness studies in several European countries has also shown that any benefit from these drugs is achieved at very high cost¹⁹. However, this relatively small benefit is cost/effective only due to the fact that medical treatment constitutes very small part of the total cost of MS in European Union and U.S.A²⁰.

Within the Serbian health system, the immunomodulatory therapy of RRMS is administered in state-owned hospitals, which do not buy drugs, but are centrally supplied from the Republic Institute for Health Insurance (RIHI)⁵. One national Expert Commission appointed by the Managing Board of the RIHI approves administration of the immunomodulatory drugs to any particular patient. The criteria for introduction of the immunomodulatory drugs are not published, but remain at discretion of the Expert Commission. Monte Carlo simulation of our model shows that a significant gain with immunomodulatory therapy is achieved only in relapse-free years, while the time spent in health states EDSS 0.0–5.5 is longer with symptomatic therapy only, and gains in life years and QALYs were only marginal (Tables 2–5). These are the main reasons for one QALY gain costs more than a billion of Serbian dinars

RIHI^{12, 21}; the resultant health state-specific MS-related costs used in the model are very low (Table 1). The results of Monte Carlo simulation are the same as above when costs of MS-patients' care are compared with health benefits instead of total costs, and even more unfavorable when only drug acquisition costs are compared with the benefits (Tables 3 and 4).

A sensitivity analysis has shown that the results of Monte Carlo simulations of the model are not affected by the usual range of the variables variation ($\pm 50\%$). As it could be expected, the variations in health benefits of the immunomodulatory therapy have the greatest potential to change this unfavorable cost-effectiveness ratio (Figure 2), but these variations have to be of much greater magnitude, i.e. the immunomodulatory therapy should bring much greater benefit to become cost-effective.

Conclusion

Our study suggests that widely prescribed immunomodulatory therapy of RRMS in Balkan country in socio-economic transition, is not cost-effective, regardless of the type of therapy (subcutaneous glatiramer acetate, subcutaneous interferon β -1a, intramuscular interferon β -1a, or subcutaneous interferon β -1b). Moderate gain in relapse-free years (2 to 5 years) does not translate to gain in QALYs, probably due to adverse effects of immunomodulatory therapy and low prices of health services in Serbia. Further research is necessary to identify subsets of patients with multiple sclerosis in which immunomodulatory therapy will be cost-effective in transitional Balkan countries.

Acknowledgements

This study was partially funded by a grant No 145005 from Serbian Ministry of Science and Ecology.

R E F E R E N C E S

1. *Compston A, Coles A.* Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359(9313): 1221–31.
2. *Vollmer T.* The natural history of relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2007; 256 Suppl 1: S5–13.
3. *Pekmezovic T, Jarebinski M, Drulovic J, Stojisavljevic N, Levic Z.* Prevalence of multiple sclerosis in Belgrade, Yugoslavia. *Acta Neurol Scand* 2001; 104(6): 353–7.
4. *Bryant J, Clegg A, Milne R.* Systematic review of immunomodulatory drugs for the treatment of people with multiple sclerosis: Is there good quality evidence on effectiveness and cost? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70(5): 574–9.
5. *Jankovic SM, Milivojovic N.* National-level purchasing of expensive drugs is increasing pressure on the hospital drug budget. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(8): 831–2.
6. *Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P.* A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess* 2002; 6(10): 1–73.
7. *Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schmid SR, et al.* REGARD study group. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(10): 903–14.
8. *Iskedjian M, Walker JH, Gray T, Vicente C, Einarson TR, Gebshan A.* Economic evaluation of Avonex (interferon beta-1a) in patients following a single demyelinating event. *Mult Scler* 2005; 11(5): 542–51.
9. *Nuijten MJ, Hutton J.* Cost-effectiveness analysis of interferon beta in multiple sclerosis: a Markov process analysis. *Value Health* 2002; 5(1): 44–54.
10. The World Bank. Data & Statistics. [Accessed the last time on 2008 August 26]. Available from: http://web.worldbank.org/WBSITE/EXTERNAL/DATAS_TATISTICS/0.
11. World Health Organization Statistical Information System (WHOSIS). Core Health Indicators. [Accessed the last time on 2008 August 26]. Available from: <http://www.who.int/whosis/database/core/>
12. Anonymous. Tariff Book of Health Care Services in Health Facilities of Republic of Serbia. Belgrade: Republic Institute for Health Insurance; 2008.
13. *Kurtzke JF.* Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11): 1444–52.
14. *Bell C, Graham J, Earnshaw S, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Johnson K.* Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on long-term clinical data. *J Manag Care Pharm* 2007; 13(3): 245–61.
15. Managig board of Republic Institute for Health Insurance. Directive on list of drugs which are prescribed and dispensed on account of mandatory health insurance. Official Gazzete of Republic of Serbia 2007; 63(127): 16–217.
16. Employment and Earnings Statistics. Available at: <http://www.webrzs.stat.gov.rs/and/en/prpub.php#10>
17. TreeAge Pro, Healthcare software. Release 0.78, 2005; 1988–2005 TreeAge Software Inc. Available form: <http://www.treeage.com>
18. *Prosser LA, Kuntz KM, Abr-Or A, Weinstein MC.* Cost-effectiveness of interferon beta-1a, interferon beta-1b, and glatiramer acetate in newly diagnosed non-primary progressive multiple sclerosis. *Value Health* 2004; 7(5): 554–68.
19. Employment and Earnings Statistics. Statistical Office of the Republic of Serbia. [Accessed the last time on 2008 October 18]. Available from: webrzs.statserb.sr.gov.yu/axd/en/index.
20. TreeAge Pro. Healthcare software. TreeAge Software Inc. [release 2005; 1988–2005]. Available from: www.softscout.com/software/Healthcare-and-Human-Services/Diagnosis
21. *Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein MC.* Cost-effectiveness of interferon beta-1a, interferon beta-1b, and glatiramer acetate in newly diagnosed non-primary progressive multiple sclerosis. *Value Health* 2004; 7(5): 554–68.
22. *Clegg A, Bryant J.* Immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: a systematic review of clinical and cost effectiveness. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2(4): 623–39.
23. *Rieckmann P, Toyka KV.* Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group. Immunomodulatory staged therapy of multiple sclerosis. New aspects and practical applications, March 2002. *Nervenarzt* 2002; 73(6): 556–63. (German)
24. *Jakovljevic M, Varjadic M, Jankovic SM.* Cost-effectiveness of ritodrine and fenoterol for treatment of preterm labor in a low-middle-income country: a case study. *Value Health* 2008; 11(2): 149–53.

The paper received on November 20, 2008.



Komparativna analiza perfuzije tkiva donjih ekstremiteta metodom perfuzione scintigrafije nakon hiperbarične oksigenacije i lumbalne simpatektomije

Comparative analysis of lower extremities tissue perfusion by the use of perfusion scintigraphy method after hyperbaric oxygenation and lumbar sympathectomy

Uroš Zoranović*, Miodrag Jevtić†, Milan Jovanović§, Dragan Pucar¶,
Milica Čizmić‡

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za vaskularnu hirurgiju, †Uprava, §Klinika za abdominalnu i endokrinu hirurgiju, ¶Institut za nuklearnu medicinu, ‡Klinika za endokrinologiju, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Lumbalna simpatektomija (LS) povećava periferni protok krvi vazodilatacijom arteriola primarno u vaskularnoj mreži kože. Povećanje u nutritivnom smislu odvija se samo u distalnoj mreži sudova kože. Uprkos tome, kod nekih bolesnika simpatektomija donosi poboljšanje u zalečenju ishemičnih ulceracija. Hiperbarična oksigenacija (HBO) je medicinski tretman u toku koga bolesnik udiše 100% kiseonik pod pritiskom višem od atmosferskog, a obavlja se u specijalno dizajniranim uređajima pri čemu je celo telo bolesnika u komori. Cilj studije bio je da se prema dobijenim rezultatima utvrdi efikasnost primenjenih terapijskih procedura u tretmanu inoperabilne, okluzivne bolesti arterija donjih ekstremiteta. **Metode.** Grupu ispitanika činilo je 30 bolesnika podeljenih u dve grupe po 15 bolesnika, kod kojih je stepen stenozе arterija donjih ekstremiteta (DE) utvrđen aortografijom i koji su izabrani za dalji tretman primenom HBO i LS. Kod svih ispitanika izvršen je klinički pregled, ocenjeno je objektivno stanje na osnovu klaukacione distance, postojanja bola u stanju mirovanja, atrofije kože i kožnih adneksa, temperature kože, kao i funkcionalnosti DE i perfuzione scintigrafije pre početka lečenja i u toku 30 dana nakon završenog lečenja. **Rezultati.** Analizirajući stanje i pre i posle sprovedene terapije HBO i LS broj bolesnika sa vidljivim poboljšanjem bio je veći u grupi koja je tretirana HBO. Merenjem klaukacione distance ustanovljena je znatno veća promena kod bolesnika tretiranih HBO (sa 178,57 m na 754,76 m), u odnosu na one tretirane LS (sa 229 m na 253 m). Takođe, u toku izvođenja studije zapazili smo i ostale simptome koji su ukazivali na kliničko poboljšanje bolesnika nakon primenjene HBO, a to su smanjenje intenziteta parestezija, oporavak kožnih adneksa (dlakavost, nokti), boje i temperature kože. **Zaključak.** Rezultati dobijeni ovim istraživanjem potvrđuju nesumljivu prednost HBO u odnosu na LS u terapiji inoperabilne okluzivne bolesti čime se LS može definitivno napustiti kao terapijski izbor za ovo oboljenje.

Ključne reči:

noga; arterije, okluzivne bolesti; hiperbarička oksigenacija; simpatektomija; scintigrafija.

Abstract

Background/Aim. Lumbar sympathectomy (LS) increases peripheral blood flow primarily by the arteriolar vasodilatation within the skin vascular net. Increase in tissue nutrition takes place only in the distal blood vessels of the skin. Nevertheless, in some patients sympathectomy brings about improvement in ischemic ulcerations healing. Hyperbaric oxygenation (HBO) is a medical treatment in which a patient breathes 100% oxygen under pressure higher than atmospheric implemented in special units allowing the whole body be in a chamber. The aim of the study was to determine efficacy of the applied therapies for the treatment of inoperable occlusive lower extremities (LE) arteries diseases according to the obtained results. **Methods.** The study included 30 patients divided into two groups (15 patients each) in which stenosis level of the lower extremities arteries had been determined using aortography due to further treatment with HBO and LS. All the patients were clinically examined, their objective condition evaluation based on claudication distance, pain in rest, skin and skin adnexa atrophy, and temperature and LE functionality, as well as exposed to perfusion scintigraphy prior to the treatment and within 30 days after the treatment finishing. **Results.** Analysing patients' status prior to and after the treatments applied the number of patients with obvious improvement was higher in those treated by HBO than those treated by LS. Measuring claudication distance revealed significantly greater changes in patients treated by HBO (from 178.57 m to 754.76 m) than in those treated by LS (from 229 m to 253 m). Other clinical symptoms, such as parasthesia, status of the skin adnexes (hair, nails), skin colour and temperature were also improved after the treatment by HBO. **Conclusion.** The results obtained in this study confirm the advantages of HBO over LS in therapy of inoperable occlusive LE disease, so LS could be definitely abandoned as a choice for treating such disease.

Key words:

leg; arterial occlusive diseases; hyperbaric oxygenation; sympathectomy; radionuclide imaging.

Uvod

Arterioskleroza je najčešći uzrok hronične okluzivne bolesti arterija donjih ekstremiteta (HOBADÉ), a može se definisati kao hronično, difuzno, degenerativno oštećenje arterija koje započinje ranije ili kasnije u toku starenja organizma i koje vremenom dovodi do kliničkih manifestacija¹. To je kompleksan i dinamičan patološki proces, hroničan i progresivan po svom toku i odlikuje se razvojem patoloških promena u zidu arterije sa promenom strukture i biofizičkih osobina zida uz istovremenu redukciju lumena². U razvoju arterioskleroze učestvuju mnogobrojni mehanizmi. Pored degenerativnog, sve veći značaj pridaje se inflamatornim i imunološkim procesima³. Pitanje inicijalnog faktora arteriosklerotskog procesa još uvek ostaje otvoreno. Najnovija istraživanja ukazuju da morfološki prividno zdrave arterije, sa funkcionalno izmenjenim odgovorom endotela, predstavljaju ciljno mesto razvoja arterioskleroze. Kada se u takvom krvnom sudu stvori ateromatozna lezija, faktori rizika dalje vode ka sistemskoj disfunkciji endotela. Zbog toga, arterioskleroza je sistemski, odnosno difuzna bolest, pa se i pristup doktrini dijagnostike i terapije kod ovakvih bolesnika tome prilagođava⁴⁻⁸.

Osim metoda direktne hirurške revaskularizacije u tretmanu arteriosklerotske ishemijske bolesti donjih ekstremiteta, svoje mesto ima i lumbalna simpatektomija, a u novije vreme i perkutana translumenska angioplastika (PTA). Sve češće primenu nalaze i neoperativne metode lečenja, a posebno hiperbarična oksigenacija (HBO).

Hiperbarična oksigenacija je medicinski tretman pri kome bolesnik udiše 100% kiseonik pod pritiskom višim od atmosferskog, a obavlja se u specijalno dizajniranim uređajima tako da je celo telo bolesnika u komori⁹. Ovako primenjena terapija dovodi do poboljšanja perfuzije ishemijskog tkiva, a sama perfuzija predstavlja adekvatno snabdevanje tkiva energetskim, građivnim materijama i kiseonikom¹⁰. Pritisak kiseonika je povišen tako da venska krv ima pO_2 od 150–200 mmHg, dok je pritisak kiseonika u arterijskoj krvi od 1 500–2 000 mmHg, u zavisnosti od terapijskog režima, što dovodi do povećanja difuzione distance u funkcionalnim kapilarima za 4–5 puta. Ova hiperoksigenacija privremena je i služi da tkivo održi vitalnim, dok se ne urade korektivne mere ili dođe do neoangiogeneze¹¹. Kiseonik je neophodan za sintezu kolagena u fibroblastima. Intermitentna HBO omogućava javljanje perioda hipoksije između dva tretmana. Tokom hipoksičnih perioda, angiogenetski faktor se oslobađa i uzrokuje formiranje novih pupoljaka na kapilarima. Novi kapilari ne mogu da prorastaju tkivo bez podrške kolagene mreže¹². Minimalno 20 mmHg pO_2 neophodno je za proliferaciju fibroblasta i produkciju kolagena. Ovaj pritisak od 20 mmHg pO_2 prisutan je u normalnom tkivu na daljini od 30 μ m od kapilarnog zida. Primenom HBO može se održavati adekvatan pO_2 čak do 280 μ m od kapilarnog zida. Sa razvojem bogate kolagene mreže, kapilarni pupoljci brzo napreduju, prorastaju tkivo i formiraju nove kapilarne lukove. Ova proliferacija tkiva ispunjava prazan prostor, pa zarastanje rane napreduje. Mehanizam kojim hiperbarični kiseonik podstiče angiogenezu i fibroplaziju kod ishemičnih rana dobro

je proučen i nađeno je da je on stimulisan gradijentom kiseonika¹³.

Rana ima centralni ishemični deo sa hematonom i povređenim tkivom koje je okruženo relativno normalnim tkivom sa normalnom perfuzijom.

Međutim, pritisak kiseonika u centralnom delu rane ekstremno je mali (0–5 mmHg), dok okolno tkivo ima normalan pO_2 od 50–60 mmHg, što uslovljava da je gradijent pO_2 prirodno veliki na kratkom rastojanju. Ovakav gradijent pO_2 pokazao se kao fiziohemotoksični faktor koji privlači makrofage u ranu^{14,15}.

Lumbalna simpatektomija (LS) izvodi se kao jedini tretman kada se od drugih terapijskih metoda očekuju slabi ili nikakvi rezultati. Uklanja se lanac simpatikusa sa bar dve ganglije.

Iako su podaci u literaturi često međusobno kontradiktorni, izgleda da lumbalna simpatektomija kod perifernih vaskularnih oboljenja dovodi do malog, ali dovoljnog porasta u nutritivnoj perfuziji koji ubrzava zarastanje manjih i smanjuje tegobe ishemičnog bola u miru. Eksperimentalno se navodi da simpatektomija popravlja otvorenost anastomoza malih krvnih sudova i stanje traumatizovanih arterija^{16,17}. Neki autori naveli su čak bolje stope otvaranja i za proksimalne i distalne arterijske rekonstrukcije kada je izvršena prateća simpatektomija¹⁸.

Da bi se povoljan efekat HBO i LS verifikovao neophodno ga je i dokazati pogodnim dijagnostičkim ispitivanjem. Tetrafosmin 1, 2-bis [bis(2- etoksietil) fosfino] etan je katjonski kompleks koji se po aplikaciji vrlo brzo preuzima iz krvi, pa nakon 10 minuta samo 5% date doze zaostaje u krvnom, odnosno 3,5% u plazmatskom delu cirkulacije¹⁹. Brzi klirens iz krvi, jetre (vezivanje u jetri do 10% date doze od koje nakon 2 časa zaostaje samo 2%) i pluća (nakon četiri časa praktično nema detekcije aktivnosti) čine da se akvizicija sa ^{99m}Tc-tetrafosminom može početi već nakon 15 min od iv aplikacije²⁰⁻²⁴. Radiofarmak se izlučuje iz organizma putem urinarnog i gastrointestinalnog trakta u približno istom procentu.

Neželjeni efekti nisu zapaženi, kao ni promene u krvnoj slici i standardnim laboratorijskim pokazateljima.

Cilj rada bio je da se na osnovu dobijenih rezultata utvrdi i odredi efektivnost HBO i LS u tretmanu inoperabilne okluzivne bolesti arterija donjih ekstremiteta.

Metode

Grupu ispitanika činilo je 30 bolesnika podeljenih u dve grupe od po 15 bolesnika, kod kojih je stepen stenozе arterija donjih ekstremiteta (DE) utvrđen aortografijom i koji su izabrani za dalji tretman hiperbaričnom oksigenacijom i lumbalnom simpatektomijom. Kod svih ispitanika izvršen je klinički pregled, ocenjeno je objektivno stanje na osnovu klau-dikacione distance, postojanja bola u stanju mirovanja, atrofije kože i kožnih adneksa, temperature kože, kao i funkcionalnosti DE i perfuzione scintigrafije donjih ekstremiteta pre početka lečenja i u toku 30 dana nakon završenog lečenja.

Perfuziona scintigrafija DE vršena je sa ^{99m}Tc-tetrafosminom, i to u mirovanju, kada se u toku 15 minuta

generiše nekoliko statičkih snimaka potkolenica, i u opterećenju, kada se nakon testa opterećenja uradi ponovno slikanje u trajanju od 15 minuta.

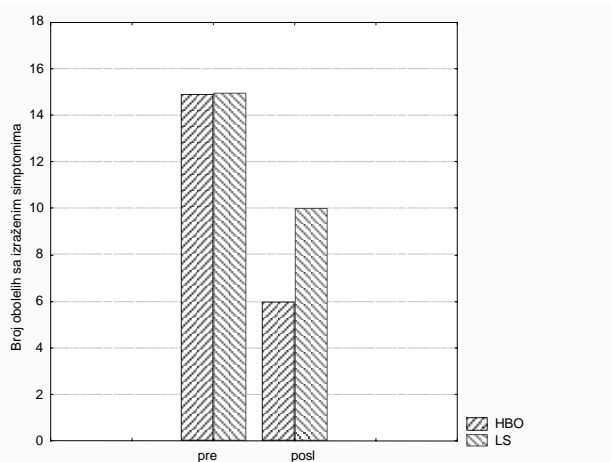
Protokol dinamske perfuzione scintigrafije obavljen je tako što se pre započinjanja procedure bolesnik odmarao 15 minuta, a potom je u toku 3 minuta vršio ritmične pokrete plantarne i dorzalne fleksije. Zatim je (iv) dat ^{99m}Tc -tetrofosmin i posle 15 min vršeno je snimanje nakupljenog radiofarmaka u potkolenicama. Ovo registrovanje označeno je kao kontrolna dinamika (dinamika I K) sa dozom korišćenog radiofarmaka 5–10 mCi (185–370 MBq). Posle tri časa (180 minuta) odmora ponovo je registrovano stanje nakupljenog radiofarmaka. Ova faza označena je kao stacionarna (statika K). Iza registrovanja stacionarnog nivoa dodata je nova doza ^{99m}Tc -tetrofosmina i posle 15 minuta registrovana je količina nakupljenog radiofarmaka. To merenje označeno je kao kontrolna dinamika II (dinamika II K), a doza korišćenog radiofarmaka kretala se u rasponu 10–15 mCi (370–555 MBq). Identična procedura ponovljena je kod svakog bolesnika posle tretmana sa HBO i nakon urađene lumbalne simpatektomije. Snimanje nakupljanja ^{99m}Tc -tetrofosmina u potkolenicama vršeno je Gama kamerom Orbiter – Simens sa paralelnim kolimatorom opšte upotrebe za srednje energije uz podršku računara Mikro-DELTA. Dinamski deo studije rađen je u trajanju od 15 min, sa po jednom slikom u svakom minutu (15 slika), a statička studija pre druge dinamike u mirovanju trajala je jedan minut. Prva doza radiofarmaka davana je nakon opterećenja, a druga doza, nakon urađene statike u miru, takođe u trajanju od 15 min sa po jednom slikom u svakom minutu. Snimane su potkolenice iz posteriorne projekcije. Pred snimanje u mirovanju, bolesnik je obavezno ležao oko pola sata.

Kvantifikacija scintigrafskih podataka vršena je iz regiona od interesa (ROI) na osnovu prosečnog broja impulsa po pikselu, tako da se dobiju parametri koji će dati informaciju o perfuziji donjih ekstremiteta datog ispitanika, kao što je perfuziona rezerva i relativna perfuzija DE. Ovi parametri računati su pre i nakon tretmana sa HBO, kao i pre i nakon urađene lumbalne simpatektomije. Perfuziona rezerva izračunata kao odnos perfuzije pre i nakon HBO i lumbalne simpatektomije u sve tri faze dinamske studije, a relativna perfuzija kao odnos perfuzije leve i desne noge u istom stanju: $(\text{perf. leve noge}) / ((\text{perf. leve noge}) + (\text{perf. desne noge})) = \text{rel. perf. leve noge}$.

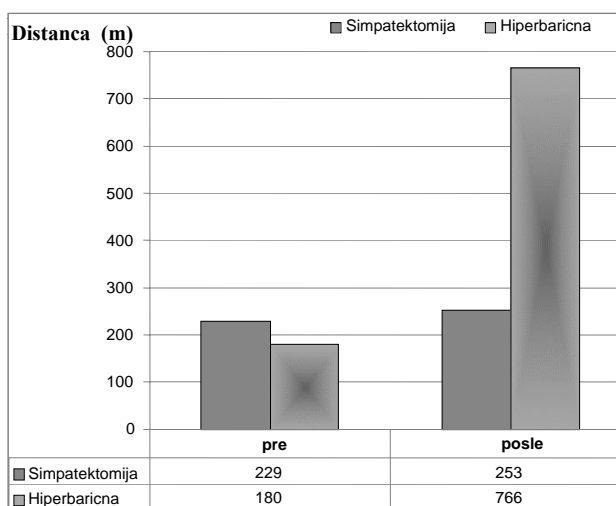
Statistička analiza primenjena na ove parametre dala je vrednosti na osnovu čijih su se promena razmatrali efekti HBO i LS.

Rezultati

Analizirajući stanje pre i nakon sprovedene terapije HBO i LS broj bolesnika sa vidljivim poboljšanjem znatno je bio veći u grupi koja je tretirana hiperbaričnom oksigenoterapijom (slika 1). Merenjem kludikacione distance kod bolesnika pre i nakon sprovedene HBO i LS uočava se znatno veća kludikaciona distanca kod bolesnika nakon HBO u odnosu na one kod kojih je urađena LS (slika 2).



Sl. 1 – Procena stanja bolesnika pre i posle hiperbarične oksigenacije (HBO) i lumbalne simpatektomije (LS)

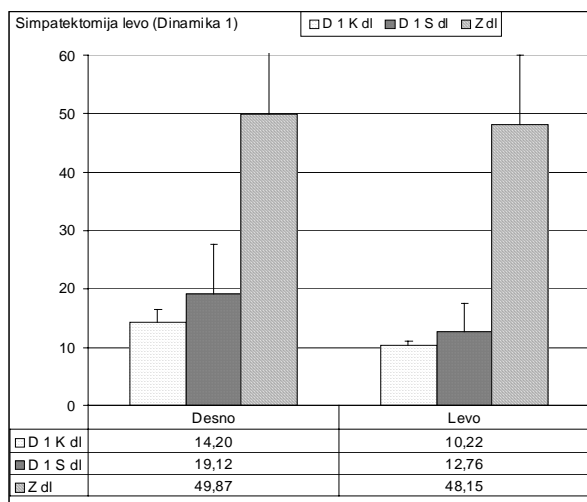


Sl. 2 – Kludikaciona distanca pre i posle hiperbarične oksigenacije (HBO) i lumbalne simpatektomije (LS)

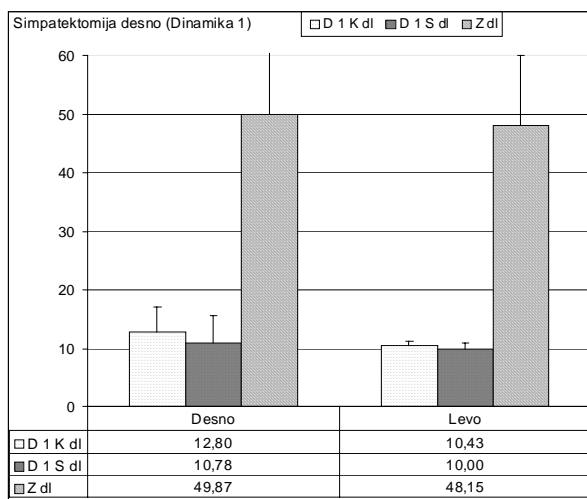
Prosečna kludikaciona distanca povećala se sa 178,57 m koliko je iznosila pre primene HBO, na 754,76 m nakon sprovedene HBO, a nakon sprovedene LS kludikaciona distanca povećala se sa 229 m na 253 m. Takođe, u toku izvođenja studije zapazili smo i ostale simptome koji su ukazivali na kliničko poboljšanje bolesnika nakon primenjene HBO, a to su smanjenje intenziteta parestezija, oporavak kožnih adenksa (dlakavost, nokti), boja i temperatura kože.

Nakon urađene LS, a na osnovu promene intenziteta nakupljanja radiofarmaka posle testa opterećenja u levoj potkolenici, uočen je diskretan rast vrednosti, pri čemu razlika nije bila statistički značajna (slika 3). Analiza perfuzije na osnovu promene intenziteta nakupljanja radiofarmaka posle testa opterećenja, tj. dinamika I na desnoj potkolenici, pokazuje pad vrednosti posle urađene LS, pri čemu razlika nije bila statistički značajna (slika 4). Ovaj nalaz ukazuje na slabije nakupljanje radiofarmaka posle testa opterećenja, a zapažen diskretan rast perfuzije objašnjava se time da je povećanje u nitritivnom smislu posledica promena samo u distal-

noj kožnoj mreži sudova, pri čemu nema povećanja vijabilnosti mišićnog tkiva u obe potkolenice. Ovo je lažni fenomen, jer se ranije smatralo da muskularna perfuzija raste paralelno sa kutanom i time se opravdavala LS kod bolesnika sa klaudikacionim tegobama.



Sl. 3 – Dinamika I posle urađene lumbalne simpatektomije (LS) – leva potkolenica

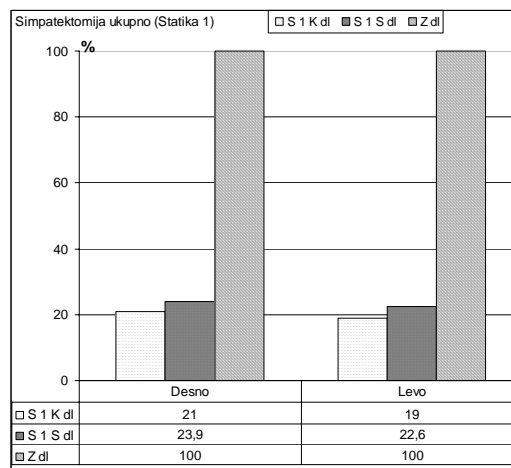


Sl. 4 – Dinamika I posle urađene lumbalne simpatektomije (LS) – desna potkolenica

U dinamici I registrovan je pad perfuzione rezerve za desnu nogu sa 34,37% pre HBO na 31,55% posle HBO i za levu nogu sa 33,58% na 30,81%, što se u potpunosti uklapa u fiziološka dešavanja, dok je kod bolesnika sa LS došlo do diskretnog porasta perfuzione rezerve i to za desnu nogu sa 13,65% na 15,88% i za levu nogu sa 10,30% na 11,69%.

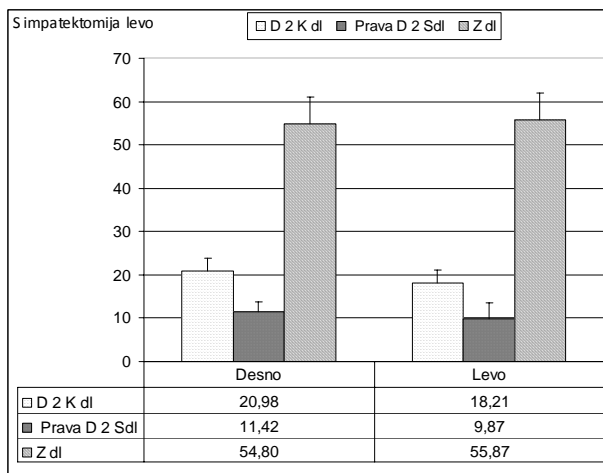
Na slici 5 predstavljena je statička studija (scintigrafija) potkolenica pre i nakon LS koja je izvođena posle tri sata odmaranja nakon testa opterećenja, a trajala je 1 minut.

Posle tretmana sa LS postoji statistički značajna promena nakupljanja farmaka u fazi mirovanja, posle davanja druge doze farmaka. Nalaz ukazuje na znatno smanjenu vijabilnost mišića i smanjenu perfuzionu rezervu.

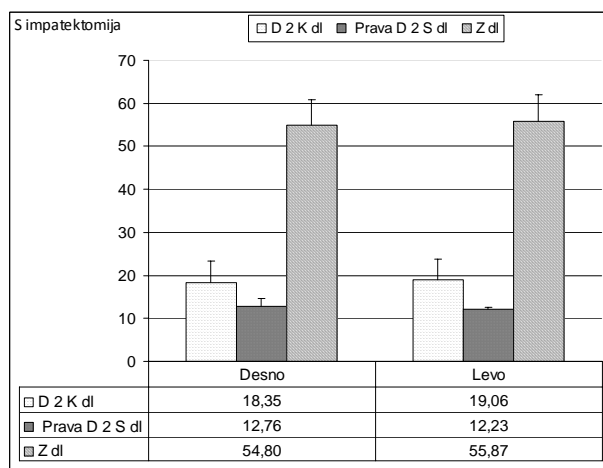


Sl. 5 – Intenzitet nakupljanja radiofarmaka 180 minuta posle testa opterećenja

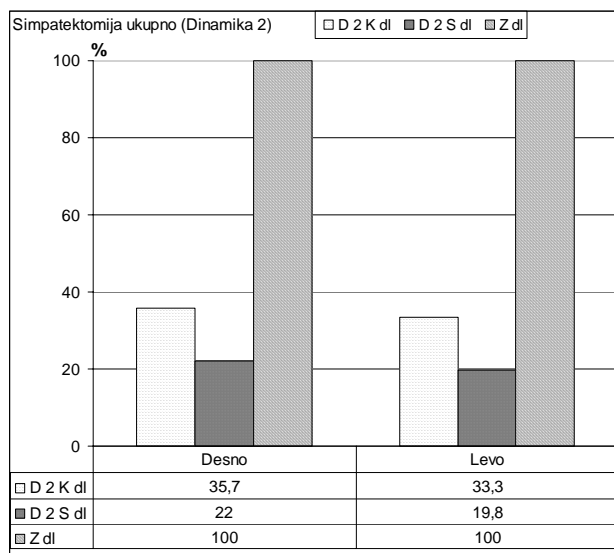
Na slikama 6, 7 i 8 prikazana je dinamska studija urađena nakon tri časa mirovanja, kada se prvo uradi statička scintigrafija potkolenica i odmah zatim u toku 15 minuta još



Sl. 6 – Perfuzija leve potkolenice posle simpatektomije – dinamika II



Sl. 7 – Perfuzija desne potkolenice posle simpatektomije – dinamika II



Sl. 8 – Vrednosti perfuzije u dinamici II dobijene pre i nakon lumbalne simpatektomije (LS) za obe potkolenice

jedna dinamska scintigrafija potkolenica sa dodatnom dozom Tc-tetrofosmina koja predstavlja vrednosti druge dinamike. Dinamski deo studije rađen je 15 min sa po jednom slikom u svakom minutu (15 slika). Uočava se pad vrednosti perfuzije u potkolenicama nakon provedene LS. Ovaj parametar jasno ukazuje da su efekti LS minimalni ili potpuno izostaju, a samim tim i vijabilnost mišića potkolenica ostaje nepromenjena (bez efekta), što je jasno uočljivo i u vizuelnoj analizi dobijenih slika.

Diskusija

Faktori rizika od razvoja HOBADe su pušenje, gojaznost, insulin nezavisni dijabetes, arterijska hipertenzija, hiperlipoproteinemija. Pošto broj faktora rizika raste, raste i incidencija HOBADe. Perfuzija tkiva, posebno mišića donjih ekstremiteta, podrazumeva onaj protok krvi koji obezbeđuje adekvatnu količinu kiseonika, energije i građivnih materija²⁵.

Za razliku od angiografije, perfuzionom scintigrafijom određuju se funkcionalni efekti protoka krvi i otkriva se bolest malih krvnih sudova, a samim tim i vijabilnost mišića DE. Ona je korisna u otkrivanju asimptomatske HOBADe, a može se utvrditi i preteća ishemija DE²⁶. U stanju kritične ishemije DE postoji veće smanjenje regionalnog protoka krvi nego smanjenje parcijalnog pritiska kiseonika²⁷. Radiofarmak ^{99m}Tc-tetrofosmin ima zadovoljavajuće osobine za perfuzionu scintigrafiju DE. Nema neželjenih dejstava, lako se priprema i raspoređuje u mišićima DE proporcionalno krvnom protoku, brzo se eliminiše iz krvi. Akvizicija može započeti rano nakon davanja doze skraćujući ukupno vreme izvođenja ispitivanja. Kod svih bolesnika kvalitet dobijenih slika odličan je i u fazi opterećenja i u fazi mirovanja^{28,29}.

Kvantifikacija scintigrafskih podataka vrši se iz regiona od interesa (ROI) na osnovu prosečnog broja impulsa po pikselu, tako da se dobiju parametri koji će dati informaciju o

perfuziji donjih ekstremiteta datog ispitanika, kao što je perfuziona rezerva i relativna perfuzija DE.

Ovi parametri računati su pre i nakon tretmana HBO i LS. Rezultati su tumačeni vizuelno i uz pomoć semikvantitativnog metoda za koji je korišćen program u kome se u regionu (mišići obe potkolenice iz posteriorne projekcije) izračunava broj impulsa po pikselu u 15. minuti dinamske studije, odnosno dobijaju numerički podaci za procenu perfuzije.

S obzirom na ukazane osobine i specifičnosti tetrofosmina, kao i etiopatogenezu HOBADe i njen epidemijski karakter javljanja, na nov način određena je efektivnost HBO i LS u HOBADe koristeći parametre kao što su perfuziona rezerva i relativna perfuzija DE. Ovim radom obuhvaćeni su inoperabilni bolesnici, tj bolesnici kod kojih nije moguća hirurška revaskularizacija, te po prirodni stvari, oni predstavljaju i najugroženiju grupu bolesnika. Ovakvi bolesnici nakon sprovedene terapije subjektivno i objektivno imali su poboljšanje koje je i dokazano pomenutim parametrima. Po kliničkoj slici bolesnici su bili svrstani u dve grupe pre početka sprovedenja terapije i to F2 a, b i F3 (F- Fontain), a po završenoj HBO svi su pripadali stadijumu F2a, dok bolesnici kod kojih je učinjena LS nisu imali značajno poboljšanje. Bolesnici svrstani u grupu F2 imali su klaukacionu distancu u vrednosti od 50–300 m, (jedan bolesnik imao je klaukacionu distancu 500 m), dok su bolesnici iz grupe F3 imali izražene noćne bolove koje su ublažavali velikom dozom analgetika, spuštanjem noge ili šetanjem. Nakon provedene HBO nijedan bolesnik iz ove studije nije više imao indikaciju, niti želju za amputacijom dela ekstremiteta, dok je kod dva bolesnika urađena potkolena, a kod jednog natkolena amputacija nakon urađene LS. Prosečna klaukaciona distanca pre HBO povećala se sa 178,57 m na 754,76 m nakon sprovedene HBO, a nakon sprovedene LS klaukaciona distanca povećala se sa 229 m na 253 m. Mnoge dosadašnje multicentrične studije ukazuju da klaukacionu distancu direktno određuje količina krvi, odnosno perfuzija donjih ekstremiteta, a to smo ovim radom i potvrdili, jer određujući efekte HBO i LS parametrom koji smo nazvali perfuziona rezerva, dokazali smo da je povećanje perfuzione rezerve u direktnoj korelaciji sa produženjem klaukacione distance. Na prikazanim slikama vidi se značajan porast perfuzione rezerve nakon primenjene HBO i to u drugoj dinamici perfuzione scintigrafije DE koja predstavlja perfuzionu rezervu u stanju mirovanja. Srednje vrednosti perfuzione rezerve za desnu potkolenicu povećane su sa 39,99% na 50,86%, a za levu potkolenicu sa 38,46% na 49,33%. Ovaj parametar jasno ukazuje na pozitivne efekte HBO u vidu neoangiogeneze, a samim tim i povećanu vijabilnost mišića potkolenica. Nakon učinjene LS nismo dobili ovako dobre rezultate, čak je došlo i do izvesnog pada perfuzione rezerve u obe noge i to u drugoj dinamici perfuzione scintigrafije DE: za desnu potkolenicu sa 19,96% na 11,94% a za levu sa 18,54% na 10,79%. Ovakvo koncipiranom dijagnostikom napokon možemo izmeriti efekte HBO i LS i izraziti ih u procentima nakon što smo se spustili na subcelularni nivo, tj. nivo mitohondrije, iskoristivši njenu karakteristiku da troši oko 80% ćelijskog kiseonika. S obzirom na tu osobinu mitohondrije i činjenicu da je celularno vezivanje tetrofosmina proporcionalno regional-

nom krvnom protoku i celularnoj mitohondrijskoj aktivnosti, možemo zaključiti da je povećana vijabilnost mišićne ćelije proporcionalna povećanim vrednostima perfuzione rezerve i intenzitetu nakupljene aktivnosti datog radiofarmaka. U delu dinamske studije koji je nazvan statika, a koja je vršena nakon tri sata mirovanja bolesnika i neposredno pred drugu dozu radiofarmaka, nije bilo bitnije razlike, što se objašnjava daljim postojanjem osnovnog oboljenja – hronične okluzivne bolesti arterija donjih ekstremiteta koju još uvek, nažalost, ne možemo izlečiti. U prvoj dinamici zabeležen je pad perfuzione rezerve za desnu nogu sa 34,37% pre HBO na 31,55% posle HBO i za levu nogu sa 33,58% na 30,81%, što se u potpunosti uklapa u fiziološka dešavanja, dok je kod bolesnika sa LS došlo do diskretnog porasta perfuzione rezerve i to za desnu nogu sa 13,65% na 15,88% i za levu nogu sa 10,30% na 11,69%. U ovoj fazi dinamske studije, kada se izazove aktivna hiperemija testom opterećenja, dati radiofarmak će brže napustiti krvni „pul“ nakon primenjene HBO koja je dovela do neovaskularizacije i, samim tim, do većeg regionalnog krvnog protoka. Ova pozitivna dešavanja izostala su nakon LS zbog toga što se većina uočenog povećanog protoka „šantuje“ kroz kožne arteriovenske anastomoze (AVAs) sa samo malim porastom tkivne perfuzije što se direktno odražava na minimalno ili skoro nikakvo povećanje vijabilnosti mišićnog tkiva potkolenica. Navedenim čenjenicama dokazali smo razloge i daljeg postojanja simptoma HOBADÉ nakon učinjene LS, uprkos diskretnog kratkotrajnog poboljšanja stanja u ranom postoperativnom toku.

Perfuziona scintigrafija DE navedenim preparatom nova je dijagnostička metoda koja omogućava vizuelizaciju ishemije DE kao i efekte HBO i LS jednostavnim putem, a primenjeni radiofarmak ^{99m}Tc -tetrofosmin u našem radu ispoljio je odlične osobine. Rezultati dobijeni ovom metodom ukazuju da perfuziona scintigrafija DE sa ^{99m}Tc -tetrofosminom po jednodnevnom protokolu treba da zauzme visoko mesto u lancu dijagnostičkih metoda za određivanje efekata HBO i LS kod inoperabilnih bolesnika koji boluju od HOBADÉ, čime je istaknut njen poseban doprinos u proceni vijabilnosti mišića DE, kao i u dijagnostikovanju mikrovaskularne bolesti koja karakteriše asimptomatsku fazu oboljenja.

Hiperbarična oksigenacija generalno poboljšava cirkulaciju krvi (smanjuje viskoznost plazme, smanjuje agregabilnost trombocita, ubrzava neokapilarizaciju i povećava elastičnost opne eritrocita), dok se pozitivan efekat LS svodi na povećanje protoka kroz kožne arteriovenske anastomoze.

Zaključak

Dobijeni rezultati potvrđuju da je perfuzija tkiva, merena parametrima perfuzione scintigrafije u inoperabilnoj okluzivnoj bolesti arterija donjih ekstremiteta, veća nakon HBO u odnosu na LS, zbog čega se HBO predlaže kao obavezan vid terapije inoperabilnih bolesnika koji boluju od hronične okluzivne bolesti arterija donjih ekstremiteta. Istovremeno, rezultati istraživanja sugerišu da se LS može definitivno napustiti kao terapijski izbor za ovakvo oboljenje.

L I T E R A T U R A

1. Bonomini F, Tengattini S, Fabiano A, Bianchi R, Rezzani R. Atherosclerosis and oxidative stress. *Histol Histopathol* 2008; 23(3): 381–90.
2. Williams KJ, Feig JE, Fisher EA. Rapid regression of atherosclerosis: insights from the clinical and experimental literature. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5(2): 91–102.
3. Patel S, Celermajer DS, Bao S. Atherosclerosis-underlying inflammatory mechanisms and clinical implications. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40(4): 576–80.
4. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994; 110(2): 121–61.
5. Prvović M, Mijailović Z. Atherosclerosis and coronary disease: From the beginning to the detection, prevention and therapy. In: Prvović M, editor. *Ischemic heart disease*. Belgrade: Sanitetska uprava GŠ VJ, Vojnomedicinska akademija, Klinika za kardiologiju 1998; 13–22.
6. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89(3): 1333–445.
7. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83(1): 356–62.
8. Braunwald E. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997.
9. Camporesi EM. Hyperbaric oxygen therapy: a committee report. Kensington: Undersea and Hyperbaric Medical Society; 1996. pp. 1–2.
10. Baron AD, Clark MG. Role of blood flow in the regulation of muscle glucose uptake. *Annu Rev Nutr* 1997; 17: 487–99.
11. Oriani G, Michael M, Meazza D, Sacchi C, Ronzio A, Montiono O et al. Diabetic foot and hyperbaric oxygen therapy, ten years experience. *J Hyperb Med* 1992; 7: 213–21.
12. Liu ZJ, Velazquez OC. Hyperoxia, endothelial progenitor cell mobilization, and diabetic wound healing. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10(11): 1869–82.
13. Dooley JW, Mehm WJ. Noninvasive assessment of the vasoconstrictive effects of hyperoxygenation. *J Hyperb Med* 1989; 4(4): 177–87.
14. Larsson J, Hultman E. The effect of long-term arterial occlusion on energy metabolism of the human quadriceps muscle. *Scand J Clin Lab Invest* 1979; 39(3): 257–64.
15. Bitterman H, Bitterman N, Melamed Y, Cohen L. Effects of hyperbaric oxygen in circulatory shock induced by splanchnic artery occlusion and reperfusion in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1989; 67(9): 1033–7.
16. Straus MB. Refractory osteomyelitis. *J Hyperb Med* 1987; 2: 1039–51.
17. Strauss MB, Hargens AR, Gersbuni DH, Hart GB, Akeson WH. Delayed use of hyperbaric oxygen for treatment of a model anterior compartment syndrome. *J Orthop Res* 1986; 4(1): 108–11.
18. Jain D, Wackers FJ, Mattered J, McMabon M, Sinusas AJ, Zaret BL. Biokinetics of technetium-99m-tetrofosmin: myocardial perfu-

- sion imaging agent: implications for a one-day imaging protocol. *J Nucl Med* 1993; 34(8): 1254–9.
19. *Sridhara BS, Braat S, Rigo P, Itti R, Cload P, Labiri A.* Comparison of myocardial perfusion imaging with technetium-99m tetrofosmin versus thallium-201 in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993; 72(14): 1015–9.
 20. *Higley B, Smith FW, Smith T, Gemmell HG, Das Gupta P, Gvozdanovic DV, et al.* Technetium-99m-1,2-bis[bis(2-ethoxyethyl) phosphino]ethane: human biodistribution, dosimetry and safety of a new myocardial perfusion imaging agent. *J Nucl Med* 1993; 34(1): 30–8.
 21. *Kelly JD, Forster AM, Higley B, Archer CM, Booker FS, Canning LR, et al.* Technetium-99m-tetrofosmin as a new radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 1993; 34(2): 222–7.
 22. *Carpentier PH.* New techniques for clinical assessment of the peripheral microcirculation. *Drugs* 1999; 59: 17–22.
 23. *Middleton WD, Erickson S, Melson GL.* Perivascular color artifact: pathologic significance and appearance on color Doppler US images. *Radiology* 1989; 171(3): 647–52.
 24. *Richter W, Beneke R, Barzen G, Althaus A, Behn C, Eichstädt H, et al.* Quantitative 201Tl-scintigraphy of the lower limb in arterial occlusive disease. *Nuklearmedizin* 1993; 32(1): 11–7. (German)
 25. *Liu Y, Steinacker JM, Opitz-Gress A, Clausen M, Stauch M.* Comparison of whole-body thallium imaging with transcutaneous PO2 in studying regional blood supply in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Angiology* 1996; 47(9): 879–86.
 26. *Jain D, Wackers FJ, Matterna J, McMabon M, Sinusas AJ, Zaret BL.* Biokinetics of technetium-99m-tetrofosmin: myocardial perfusion imaging agent: implications for a one-day imaging protocol. *J Nucl Med* 1993; 34(8): 1254–9.
 27. *Kiat H, Maddahi J, Roy LT, Van Train K, Friedman J, Resser K, et al.* Comparison of technetium 99m methoxy isobutyl isonitrile and thallium 201 for evaluation of coronary artery disease by planar and tomographic methods. *Am Heart J* 1989; 17(1): 1–11.
 28. *Dabrowski J, Mikosiński J, Kuśmierk J.* Scintigraphic and ultrasonographic assessment of the effect of lumbar sympathectomy upon chronic arteriosclerotic ischaemia of lower extremities. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2003; 6(1): 17–22.

Rad primljen 29. XII 2008.



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

Позив на рекламирање у 2009. 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 медицине, стоматологије и фармације. Радове равноправно објављују стручњаци из војних и цивилних установа и из иностранства. Штампана се на српском и енглеском језику. Часопис излази непрекидно од 1944. године до сада. Једини је часопис у земљи који излази месечно (12 бројева), на око 100 страна А4 формата, а повремено се објављују и тематски додаци (суплементи). Путем размене или претплате ВСП се шаље у 23 земље света. Радове објављене у ВСП-у индексирају: *Science Citation Index Expanded (SCIE)*, *Journal Citation Reports/Science Edition*, *Index Medicus (Medline)*, *Excerpta Medica (EMBASE)*, *EBSCO* (преко ове базе ВСП је *on line* доступан од 2002. године у *pdf* формату) и *Biomedicina Serbica*.

Цене реклама и огласа у часопису „Војносанитетски преглед“ у 2009. години су:

1.	Оглас у црно-белој техници А4 формата за један број	20 000,00 динара
2.	Оглас у ц/б техници А4 формата за целу годину (11-12 бројева)	200 000,00 динара
3.	Оглас у боји А4 формата за један број	35 000,00 динара
4.	Оглас у боји А4 формата за целу годину (11-12 бројева)	330 000,00 динара
5.	Оглас у боји на корицама К3 за један број	50 000,00 динара
6.	Оглас у боји на корицама К3 за целу годину (11-12 бројева)	455 000,00 динара
7.	Оглас у боји на корицама К2 и К4 за један број	55 000,00 динара
8.	Оглас у боји на корицама К2 и К4 за целу годину (11-12 бројева)	530 000,00 динара

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



Autologa transplantacija matičnih ćelija hematopoeze u lečenju Hodgkinove bolesti

Autologous stem cell transplantation in the treatment of Hodgkin's disease

Olivera Tarabar*, Ljiljana Tukić*, Dragana Stamatović*, Bela Balint†, Marija Elez*, Gordana Ostojić†, Željka Tatomirović‡, Slobodan Marjanović*

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za hematologiju, †Institut za transfuziologiju, ‡Zavod za patologiju i sudsku medicinu, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Primenom visokih doze hemioterapije sa autologom transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze (ATMČH) značajno su poboljšani rezultati lečenja bolesnika sa Hodgkinovom bolesti (HB). Cilj rada bio je da se proceni uspešnost ATMČH u lečenju HB kod bolesnika u I kompletnoj i/ili parcijalnoj remisiji (CR/PR), u hemosenzitivnom relapsu (CSR) i sa hemorezistentnom HB (CRD). **Metode.** Od maja 1997. do septembra 2008, ATMČH je lečeno 34 bolesnika sa HB. Svi bolesnici, sem jednog, bili su u III/IV kliničkom stadijumu bolesti, 24 su imala ektranodalnu prezentaciju bolesti, a tumorski oblik bolesti imalo je 10 bolesnika. **Rezultati.** Za procenu odgovora razmatrana su 32 bolesnika. Kompletna remisija (CR) ostvarena je kod 62,5% i parcijalni odgovor (PR) kod 31,25% bolesnika. Primenom posletransplantacijske radioterapije, 2 bolesnika sa PR uvedena su u CR, tako da je po transplantaciji CR ostvarena kod 69% lečenih bolesnika. Sa medijanom praćenja od 15,5 (raspon, 3–133) meseci, 3-godišnje ukupno preživljavanje (OS) bilo je 51,9%, a preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) za sve transplantirane bolesnike bilo je 48,9%. Za 22 bolesnika koja su posttransplantacijski ostvarili CR, 3-godišnje preživljavanje bez bolesti (DFS) bilo je 66,5%. U odnosu na status bolesti u transplantaciji, 2,5-godišnje preživljavanje bilo je 14,3% za CRD, 61,9% za CSR i 100% za bolesnike u prvoj CR/PR ($p < 0,01$). Ektranodalna prezentacija i tumorski oblik bolesti nisu pokazali značajan uticaj na OS, PFS i DFS. Od 12 umrlih bolesnika, uzrok smrti kod deset bolesnika bio je progresivan tok HB. Mortalitet vezan za transplantaciju bio je 3,1%. Jedna bolesnica sa rezistentnom HB razvila je sekundarnu akutnu mijeloidnu leukemiju i umrla 28 meseci po ATMČH. **Zaključak.** Autologa TMČH efikasan je terapijski pristup u lečenju bolesnika koji su ispoljili senzitivnost na uvodnu i *salvage* hemioterapiju. Rezultati lečenja bolesnika sa rezistentnom HB nezadovoljavajuću su i posle ATMČH.

Ključne reči:

hodžkinova bolest; transplantacija hematopoeznih matičnih ćelija; transplantacija, autologna; preživljavanje, analiza; leukemija, mijelocitna, akutna; lečenje, ishod.

Abstract

Background/Aim. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation (ASCT) has shown to produce long-term disease-free survival in patients with chemotherapy-sensitive Hodgkin disease. The aim of the study was to evaluate efficacy of ASCT in the treatment of Hodgkin's disease. **Methods.** Between May 1997 and September 2008, 34 patients with Hodgkin's disease in median age of 25 (range 16–60) years, underwent ASCT. Autologous SCT were performed as consolidation therapy in one poor-risk patients with complete response (CR) and in 10 patients in partial remission (PR) after induction chemotherapy (32.5%), for chemosensitive relapse (CSR 1 and CSR 2) in 47% patients and in 20.5% patients with chemoresistant disease (CRD). All except one patient were in stage III/IV, extranodal site of disease had 24 patients and bulky disease had 10 patients. All the patients received a uniform preparatory regimen (BEAM). **Results.** An overall response was achieved in 30 of 32 evaluated patients, with 62.5% in CR and 31.25% in PR. After applying radiotherapy, two patients with PR after ASCT reached CR. Median follow-up was 15.5 months (range 3–133 months). The probability of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) at a 3-year period for all patients was 51.9% and 48.9%, respectively. For 22 patients in CR after ASCT, a 3-year DFS was 66.5%. Estimates of 2.5-year survival were 14.3%, 61.9% and 100% for CRD, CSR and for patients with CR/PR, respectively ($p < 0.01$). However, when patients undergoing consolidation were analyzed separately from those in CSR, no significant difference in OS and PFS was observed according to the disease status at ASCT. In univariate analysis for OS, PFS i DFS, extranodal site of disease and disease bulk had no predictive value. Twelve patients died. The main cause of death was Hodgkin's disease. Transplant-related mortality was 3.1%. One patient with CRD developed secondary acute myeloid leukemia and died 28 months after the transplantation. **Conclusion.** Autologous SCT is efficient as consolidation therapy in high-risk patients and in chemosensitive relapse, but it has no benefit in patients with chemoresistant disease.

Key words:

hodgkin disease; hematopoietic stem cell transplantation; transplantation, autologous; survival analysis; leukaemia, myeloid, acute; treatment outcome.

Uvod

Uprkos visokoj stopi izlečenja bolesnika sa Hodgkinovom bolešću (HB) primenom standardne hemioterapije (HT) sa ili bez radioterapije (RT), 10–20% bolesnika sa uznapredovalim kliničkim stadijumom (CS) HB ne postiže kompletno izlečenje (CR) po primeni uvodne HT ili 20–30% njih obnovi bolest, odnosno relapsira, nakon prethodne CR^{1,2}. Primenom *salvage* hemioterapijskih protokola u lečenju bolesnika sa recidivima HB, može se postići sekundarna CR, koja je kod manje od 20% bolesnika dugotrajna³. Rezultati lečenja bolesnika kod kojih je HB ispoljila rezistentnost (RD) ili progresiju (PD) na standardnu i *salvage* HT, bilo u uvodnom lečenju ili u relapsu bolesti, su nezadovoljavajući^{3,4}.

U odnosu na standardne protokole lečenja, uvođenjem visokih doza HT koje za potporu imaju matične ćelije hematopoeze (MČH), značajno su poboljšani rezultati lečenja bolesnika sa nepovoljnim tokom HB. Dugotrajno preživljavanje bez bolesti (DFS) kod 40–60% bolesnika lečenih autologom transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze (ATMČH) doprinelo je da terapija visokim dozama postane

U ovoj retrospektivnoj studiji analiziran je ishod lečenja HB primenom ATMČH, uključujući prognostičke parametre bolesti, rane i kasne komplikacije lečenja i preživljavanje bolesnika.

Metode

U studiju su bila uključena 34 bolesnika sa HB koja su u periodu maj 1997–septembar 2008. lečena ATMČH. Dijagnoza HB ustanovljena je prema standardnim kriterijumima, a CS određivan prema kriterijumima Ann Arbor klasifikacije^{8,9}. Samo jedan bolesnik bio je u II B CS, deset je imalo tumorski oblik bolesti (promer medijastinuma veći od 1/3 poprečnog dijametra grudnog koša ili veličina limfnog čvora veća od 7 cm) i 24 bolesnika imalo je ekstranodalnu prezentaciju bolesti (pluća kod 11, kostna srž kod 3, parenhim jetre kod 2, biopsijom dokazan infiltrat u zidu desne srčane komore kod 1, osteolitičke lezije kostiju kod 4 i potkožni infiltrat kod 3 bolesnika). Inicijalne karakteristike bolesnika sa statusom HB u vreme ATMČH prikazani su u tabeli 1.

Tabela 1
Kliničke karakteristike bolesnika (n=34) sa Hodgkinovom bolešću lečenih autolognom tansplantacijom matičnih ćelija hematopoeze

Parametri	Vrednosti
Pol (n)	
m/ž	27/7
Mediana starosti/raspon (god.)	25(16–60)
Ann arbor stadijum [n (%)]	
III/IV	9/24 (97)
Tumorski oblik bolesti [n (%)]	10 (29,5)
Ekstranodalna bolest [n (%)]	24 (70,5)
Status bolesti u ATMČH [n (%)]	
Prva CR/PR	1/10 (32,5)
CSR1/CSR2	11/5 (47)
IRD/RR	5/2 (20,5)

RR – rezistentan relaps bolesti; CR – kompletna remisija; PR – parcijalan odgovor; IRD – inicijalno rezistentna bolest; CSR – hemosenzitivna bolest

standardni pristup u lečenju bolesnika sa recidivom i rezistentnom HB, koja je ispoljila senzitivnost na *salvage* HT^{5,6}. Iako uloga visokih doza HT u ranoj fazi lečenja uznapredovale HB nije jasno definisana, ATMČH integrisana u terapiju prve linije lečenja može doprineti izlečenju bolesnika koji ne postignu CR na uvodnu HT⁷.

Od maja 1997. godine u našoj ustanovi primenjuje se ATMČH u lečenju bolesnika sa nepovoljnim tokom HB.

Kao oblik konsolidacijske HT, u prvoj CR i PR, ATMČH primenjena je kod 11 bolesnika (1 CR i 10 PR), kod 16 bolesnika sa hemosenzitivnim relapsom bolesti (11 CSR1 i 5 CSR2) i kod 7 bolesnika koji su imali rezistentnu bolest, od kojih je 5 bilo sa inicijalno rezistentnom bolešću (IRD).

Primenjivano lečenje (uvodna HT i terapija u relapsu HB) pre ATMČH prikazano je u tabeli 2. Uvodna HT kod

Tabela 2
Hemioterapija pre autologne tansplantacije matičnih ćelija hematopoeze

Protokoli	Uvodna hemioterapija		Hemioterapija u relapsu	
	CR+PR	IRD	CSR	RR
ABVD ¹⁰	2		2	1
MOPP/ABV ¹¹	1		1	
bBEA COPP ¹²	4		4	
eBEA COPP ¹²	2		3	
STANFORD V ¹³	2	1	2	
Dexa BEAM ¹⁴		1	2	1
MOPP/ABV; ESHAP		1		
MOPP; PVACE-BOP ¹⁵		2		
ESHAP ¹⁶			2	

CR – kompletna remisija; PR – parcijalan odgovor; IRD – inicijalno rezistentna bolest; CSR – hemosenzitivna bolest; RR – rezistentan relaps

svih 16 bolesnika bio je ABVD protokol¹⁰. Kod 14 bolesnika bez odgovora ili sa odgovorom manjim od PR, nakon 2–4 ciklusa ABVD protokola, lečenje je nastavljeno jednim od protokola prikazanih u tabeli 2. Broj ciklusa terapije u uvodnom lečenju bio je 6–8. Tri bolesnika sa IRD lečena su sa tri terapijske linije i primili su 11,14 i 17 ciklusa hemioterapije pre transplantacije. Izbor HT u relapsu HB zavisio je od prethodno primenjene terapije u inicijalnoj fazi lečenja bolesti.

Izvor MČH je kod svih bolesnika bila je periferna krv. Uz G-CSF (5–12 µg/kg), za mobilizaciju MČH u perifernu krv primenjena je *salvage* HT kod 16 bolesnika ili ciklofosamid sa ili bez etopozida kod 18 bolesnika. Kod dva bolesnika sa IRD obavljene su dve afereze, dok je kod ostalih bila dovoljna jedna afereza sa 3–4 volumena krvi. Medijana prikupljenih MNC bila je 5,2 (ranga, 1,7–22,7) × 10⁸ po kg telesne mase bolesnika. Kondicioni režim kod svih bolesnika bio je BEAM protokol¹⁴. Od petog dana po reinfuziji MČH, uključen je G-CSF u dozi od 5 µg/kgTM do stabilnog oporavka granulocita.

Posttransplantacijska RT primenjena je kod 5 bolesnika kod kojih se održavala rezidualna bolest po transplantaciji.

Procena terapijskog odgovora na uvodnu i *salvage* HT i posle ATMČH obavljena je prema ustanovljenim standardizovanim kriterijumima za limfome¹⁷.

Za analize preživljavanja korišćen je Kaplan-Meierov metod. Za ukupno preživljavanje (*Overall survival* – OS) praćen je interval od datuma TMČH do smrti ili datuma poslednje kontrole, za preživljavanje bez progresije bolesti (*Progression-free survival* – PFS) interval od datuma TMČH do relapsa ili progresije bolesti. Za 22 bolesnika koji su ostvarili CR, DFS je računat od datuma postizanja CR do relapsa bolesti. Mortalitet vezan za transplantaciju (TRM) obuhvatao je prvih 100 dana od datuma TMČH. U cilju procene karakteristika HB (status bolesti u vreme transplantacije, tumorski oblik bolesti i ektranodalna bolest) i njihovog uticaja na rezultate lečenja primenom ATMČH korišćen je log rank test (statistička značajnost $p \leq 0,05$).

Rezultati

Po reinfuziji MČH, apsolutni broj trombocita veći od $20 \times 10^9/L$ postignut je u medijani od 17 (raspon, 8–57) dana i apsolutni broj neutrofilnih granulocita veći od $0,5 \times 10^9/L$ postignut je u medijani od 11 (raspon, 8–37) dana. Dva bolesnika sa IRD imala su usporen tok obnove hematopoeze po TMČH.

Rezultati lečenja nakon ATMČH prikazani su u tabeli 3.

Tabela 3

Rezultati lečenja bolesnika sa Hodgkinovom bolešću primenom autologe transplantacije matičnih ćelija hematopoeze

Ishod lečenja	n	%
CR	20	62,5
PR	10*	31,25
Bez odgovora/PD	1	3,1
TRM	1	3,1

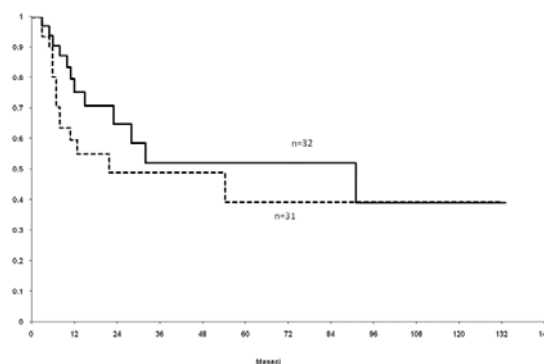
Napomena: Od 34 bolesnika kod kojih je primenjena ATMČH evaluirana su 32 bolesnika: CR – kompletna remisija; PR – parcijalan odgovor; PD progresija bolesti; TRM – mortalitet vezan za transplantaciju;

*primenom posttransplantacijske radioterapije, 2 bolesnika sa PR prevedena su u CR

Od 34 bolesnika kod kojih je učinjena ATMČH evaluirana su 32 bolesnika (posttransplantacijski iz daljeg praćenja su izgubljena dva bolesnika). Nakon ATMČH kod 30 bolesnika (93,75%) registrovan je odgovor i to kod 20 (62,5%) postignuta je CR, a kod 10 (31,25%) bolesnika PR bolesti. Primenom posletransplantacijske RT dva bolesnika sa PR uvedana su u CR, tako da je kompletno izlečenje ostvareno kod 22 lečena bolesnika (68,75%) sa HB.

Mortalitet vezan za transplantaciju bio je 3,1%.

U medijani praćenja od 15,5 (raspon, 3–133) meseci sa intervalom poverenja (CI) od 95%, 3-godišnji OS i PFS za evaluirane bolesnike sa HB bilo je 51,9% (33,7–79,8%) i 48,9% (32,5–73,6%) (slika 1). Kod 22 bolesnika koja su ostvarila CR po ATMČH, 3-godišnji DFS bio je 66,5% (47,1–93,9%). Četrnaest bolesnika (43,75%) obnovilo je bolest po ATMČH, od kojih je 7 transplantirano u CSR i 2 u PR. Medijana postrelapsnog preživljavanja bila je 9 (raspon, 1–61) meseci.



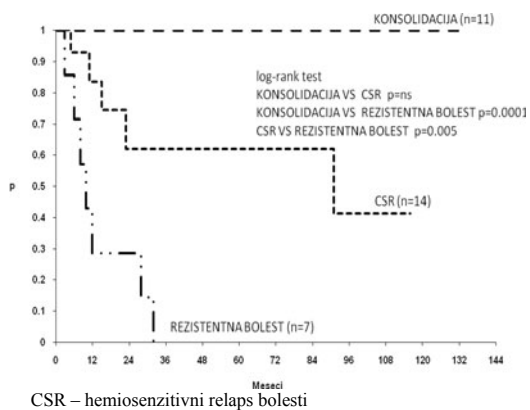
Sl. 1 – Ukupno preživljavanje (n=32) i preživljavanje bez progresije bolesti (n=31) za bolesnike sa Hodgkinovom bolešću lečene autologom transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze

Zapažena je statistički značajna razlika u OS ($p < 0,01$), PFS ($p < 0,01$) i DFS ($p < 0,01$) u odnosu na status bolesti u transplantaciji (slike 2, 3, 4). Nije zabeležena statistička značajnost u PFS, DFS i OS bolesnika koji su u transplantaciji imali prvu CR/PR u odnosu na bolesnike sa CSR, mada je ostvareno duže preživljavanje kod bolesnika kod kojih je ATMČH učinjena kao oblik konsolidacijske terapije, ali bez statističke značajnosti ($p = 0,067$). Dok je svih 11 bolesnika kod kojih je ATMČH primenjena kao oblik konsolidacijske terapije živo, 2,5-godišnji OS za bolesnike sa rezistentnom HB samo je 14,3%.

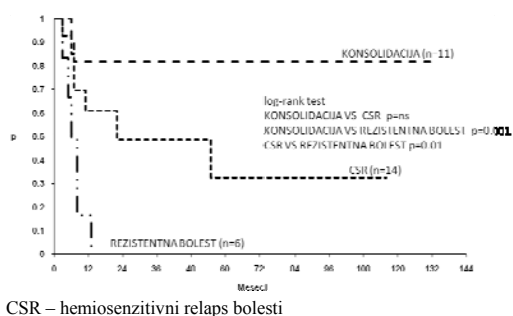
Ekstranodalna bolest i tumorski oblik HB u vreme ATMČH nisu uticali na OS, PFS i DFS.

Jedan bolesnik (3,1%) sa IRB umro je u ranom posttransplantacijskom periodu usled varicela zoster infekcije. Kasna komplikacija rezistentne bolesti i primenjenog lečenja registrovana je kod jedne bolesnice, kod koje se 27 meseci iza transplantacije razvila sekundarna AML sa trolinijskom displazijom.

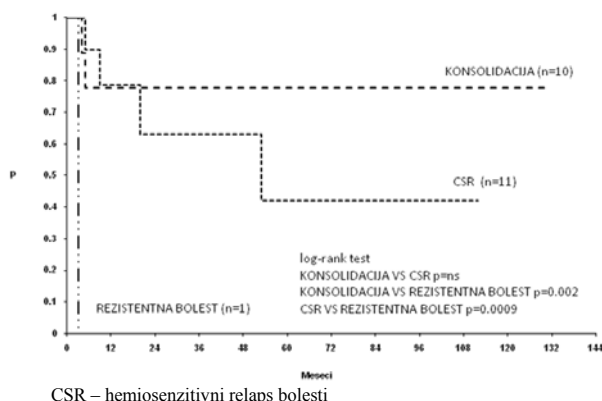
Dve bolesnice bile su u sekundarnoj amenoreji. Jedna od njih je lečena bazičnim BEA-COPP protokolom, a druga, usled ponavljanih recidiva HB, eskalirajućim BEA-COPP protokolom, MOPP i infradijafragmalnom RT.



CSR – hemiosenzitivni relaps bolesti
Sl. 2 – Ukupno preživljavanje bolesnika (n=32) sa Hodgkinovom bolešću lečenih autologom transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze



CSR – hemiosenzitivni relaps bolesti
Sl. 3 – Preživljavanje bez progresije bolesti kod 31 bolesnika sa Hodgkinovom bolešću prema statusu bolesti u autologoj transplantaciji matičnih ćelija hematopoeze



CSR – hemiosenzitivni relaps bolesti
Sl. 4 – Preživljavanje bez bolesti kod 22 bolesnika koja su postigla kompletnu remisiju po transplantaciji u odnosu na status bolesti u autologoj transplantaciji matičnih ćelija hematopoeze

Diskusija

Naši rezultati u lečenju uznapredovale HB primenom mijeloablativnih doza HT ukazuju da je ATMČH efikasan terapijski pristup u lečenju bolesnika koji su ispoljili senzitivnost na uvodnu i *salvage* HT. Rezultati lečenja bolesnika sa rezistentnom HB su nezadovoljavajući.

U vreme transplantacije 30% bolesnika bilo je u prvoj PR, a 47% imalo je CSR bolesti. Rezistentan tok HB kod 20% bolesnika, uznapredovao CS bolesti kod 33 bolesnika i visoka zastupljenost ektranodalne bolesti činili su da su naši bolesnici prema parametrima bolesti pripadali grupi sa visokim rizikom kod kojih su rezultati lečenja primenom standardnih doza HT nezadovoljavajući^{3,5}.

Prema rezultatima Schmitza i sar.¹⁴ i Lincha sa sar.¹⁸ ATMČH u lečenju bolesnika sa ranim i kasnim relapsima HB ima značajnu prednost u odnosu na standardne protokole lečenja. Nizak TRM i dugotrajno preživljavanje bez progresije bolesti kod više od 50% lečenih bolesnika doprineli su stavu da ova visokodozna procedura predstavlja najbolji terapijski izbor u lečenju recidiva HB koja je ispoljila senzitivnost na *salvage* HT u relapsu. Rezultati lečenja naših bolesnika kod kojih je ATMČH primenjena u CSR bolesti u skladu su sa rezultatima drugih autora^{6,19}. Trogodišnji OS i PFS za naše bolesnike u prvom ili drugom senzitivnom relapsu bio je 61,9% i 48,7%. Senzitivnost na standardne i *salvage* protokole pre ATMČH značajno doprinosi boljim posttransplantacijskim rezultatima, što je potvrđeno i našim rezultatima. Zbog toga značajno mesto u lečenju recidiva HB pripada *salvage* HT čiji je zadatak da pre transplantacije ostvari maksimalnu redukciju bolesti uz minimalnu toksičnost koja neće kompromitovati dalje lečenje ovih bolesnika. Najoptimalnija citoreduktivna HT pre transplantacije nije ustanovljena. Najčešće se primenjuju protokoli sa platinom, kombinacije ifosfamida i etopozida i dexta BEAM protokol nemačke grupe za lečenje HB^{7,14,16,20}. U našoj ustanovi, poslednjih nekoliko godina prednost se daje *salvage* režimima sa platinom (DHAP, ESHAP), eskalirajućim dozama BEACOPP i dextaBEAM hemioterapijskom protokolu.

Uloga ATMČH u inicijalnoj fazi lečenja HB, po uvodnoj HT, nije do danas jasno definisana. Dok pojedine studije navode da rana ATMČH, primenjena kao konsolidacijska terapija, neće značajnije poboljšati rezultate lečenja bolesnika sa uznapredovalom HB, retrospektivne analize kod bolesnika lečenih visokodoznom HT u prvoj CR ukazuju da se primenom ATMČH može ostvariti duže preživljavanje bez progresije bolesti^{15,21}. Ukoliko je integrisana u terapiju prve linije HB, može doprineti izlečenju bolesnika koji ne ostvare CR nakon sprovedenog uvodnog lečenja⁷. U našoj ustanovi, najbolji posttransplantacijski rezultati ostvareni su kod bolesnika koji nisu postigli CR nakon 6–8 ciklusa uvodne HT sa 3-godišnjim PFS od 82%, DFS od 78%, dok je OS bio 100%. Iako nije dokazana statistička značajnost u pogledu OS, uočeno je duže preživljavanje bolesnika kod kojih je ATMČH primenjena u prvoj PR u odnosu na transplantaciju kod CSR bolesti.

Preživljavanje bolesnika sa rezistentnim tokom HD, ukoliko su lečeni standardnim dozama HT, obeshrabrujuće je^{3,4}. Autologa TMČH može poboljšati rezultate lečenja ovih bolesnika (5-godišnji PFS je 31%, a OS 43%), ali samo ukoliko je bolest ispoljila senzitivnost na *salvage* HT pre transplantacije²². Međutim, mnogi bolesnici zbog progresivnog toka bolesti i toksičnih efekata prethodnih HT, neće biti kandidati za ATMČH. U našoj ustanovi transplantacija je primenjena kod sedam bolesnika sa rezistentnim oblikom

HB. Prema našim rezultatima, mijeloablative doze HT nisu bitnije promijenile tok rezistentne bolesti. Pet bolesnika je po ATMČH ispoljilo kratkotrajan odgovor u intervalu od 5–13 meseci. Ostvareno 2,5-godišnje preživljavanje samo je 14%. Sve komplikacije vezane za transplantaciju, rane i kasne, pripadale su bolesnicima sa inicijalno rezistentnom HB.

Jedan od primarnih ciljeva u lečenju HB je prepoznati i sprečiti nastanak rezistentne bolesti. Visoka stopa CR, dugogodišnja kontrola bolesti kod 60% lečenih bolesnika i mala toksičnost, neposredna i odložena, doprineli su da je poslednjih petnaest godina ABVD protokol standardna terapija u lečenju HB²³. Sa ciljem da se umani stopa primarno rezistentne bolesti, u prvu liniju lečenja uznapredovale HD uvedeni su novi hemioterapijski režimi koji se primenjuju kontinuirano, u kraćim vremenskim intervalima ili u eskalirajućim dozama^{12, 13}. Međutim, povećana efikasnost četvrte generacije HT praćena je i značajno većim toksičnim efektima. Zbog toga je neophodno izdvojiti deo bolesnika sa HB koji prema parametrima bolesti u dijagnozi najverovatnije neće postići CR primenom prve i druge generacije HT i koji su kandidati za intenzivnu citotoksičnu terapiju u prvoj liniji lečenja. Imajući u vidu životno doba naših bolesnika i mali toksični profil, u uvodnom lečenju primenjivan je ABVD protokol koji je kod 14 bolesnika zbog nezadovoljavajućeg odgovora, zamenjen drugom terapijskom linijom nakon 2–4 ciklusa (tabela 2).

Mnogi bolesnici sa HB po ATMČH obnavljaju bolest²⁴. Stopa relapsa kod naših bolesnika lečenih transplantacijom bila je 44%, sa medijanom posttransplantacionog preživljavanja od 9 meseci (raspon 1–61), što je u skladu sa rezultatima drugih studija¹⁹. Dalje terapijske opcije za ove bolesnike su ograničene. Jedan deo bolesnika sa nodalnim osveženjem bolesti može postići CR primenom *salvage* RT. Međutim, *salvage* hemioterapija kod bolesnika sa relapsom bolesti iza transplantacije, može produžiti preživljavanje kod manjeg dela bo-

lesnika, ali ne dovodi do izlečenja HB. Ovi bolesnici mogu biti kandidati za sekundarnu transplantaciju, bilo autologu ili alogenu, sa redukovanim intenzitetom kondicioniranja^{25, 26}.

Patogeneza sekAML/MDS kod bolesnika sa HB je kompleksna i predstavlja zbirni efekat prethodne hemioterapije, radioterapije i same ATMČH. Retrospektivne analize bolesnika sa HB lečenih sa ili bez ATMČH pokazale su da broj prethodno primenjene hemioterapije, MOPP protokol i radioterapija predstavljaju najveće faktore rizika od nastanka sekAML²¹. Jedna naša bolesnica razvila je sekAML sa displazijom 27 meseci po transplantaciji. Radi se o bolesnici sa inicijalno rezistentnom HB koja je u uvodnom lečenju primala tri terapijske linije hemioterapije (nakon tri ciklusa ABVD protokola, lečenje je nastavljeno MOPP, a potom i PVACE-BOP protokolom).

Zaključak

Analizom naših rezultata, može se zaključiti da je ATMČH terapija izbora za bolesnike sa hemosenzitivnom HB, bilo da je primenjena u relapsu bolesti ili kao terapija prve linije uznapredovale HB. Rezultati lečenja bolesnika sa rezistentnim tokom HB su nezadovoljavajući i posle ATMČH.

S obzirom da je primarni cilj u lečenju HB sprečiti nastanak rezistentne bolesti, neophodno je izdvojiti deo bolesnika prema odlikama bolesti koji neće postići kompletno izlečenje na standardne protokole lečenja. Bolesnici sa rezistentnim tokom HB, ranim ili ponavljanim relapsima, imaju lošu prognozu i predstavljaju kandidate za primenu tandem transplantacije. Individualni pristup u lečenju omogućava najoptimalniji oblik terapije kod bolesnika sa agresivnim tokom bolesti i, sa druge strane, čuva bolesnike sa povoljnom prognozom bolesti od mogućih komplikacija koje nose intenzivni režimi lečenja.

L I T E R A T U R A

1. *Canellós GP, Niedzwiecki D.* Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. *N Engl J Med* 2002; 346(18): 1417–8.
2. *Lobri A, Barnett M, Fairey RN, O'Reilly SE, Phillips GL, Reece D,* et al. Outcome of treatment of first relapse of Hodgkin's disease after primary chemotherapy: identification of risk factors from the British Columbia experience 1970 to 1988. *Blood* 1991; 77(10): 2292–8.
3. *Longo DL, Duffey PL, Young RC, Hubbard SM, Ihde DC, Glatstein E,* et al. Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. *J Clin Oncol* 1992; 10(2): 210–8.
4. *Bonfante V, Santoro A, Viviani S, Devizzi L, Balzarotti M, Soncini F,* et al. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP-ABVD. *J Clin Oncol* 1997; 15(2): 528–34.
5. *Yuen AR, Rosenberg SA, Hoppe RT, Halpern JD, Horning SJ.* Comparison between conventional salvage therapy and high-dose therapy with autografting for recurrent or refractory Hodgkin's disease. *Blood* 1997; 89(3): 814–22.
6. *Sweetenham JW, Taghipour G, Milligan D, Blystad AK, Caballero D, Fassas A,* et al. High-dose therapy and autologous stem cell rescue for patients with Hodgkin's disease in first relapse after chemotherapy: results from the EBMT. *Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant* 1997; 20(9): 745–52.
7. *Fermé C, Mounier N, Diviné M, Brice P, Stamatoullas A, Reman O,* et al. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. *J Clin Oncol* 2002; 20(2): 467–75.
8. *Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW* editors. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
9. *Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smitbers DW, Tubiana M.* Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31(11): 1860–1.
10. *Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, Zucali R, Viviani S, Villani F,* et al. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol* 1987; 5(1): 27–37.
11. *Viviani S, Bonadonna G, Santoro A, Bonfante V, Zanini M, Devizzi L,* et al. Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: ten-year results. *J Clin Oncol* 1996; 14(5): 1421–30.

12. Diehl V, Franklin J, Pfreundschub M, Latban B, Paulus U, Hasenclever D, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(24): 2386–95.
13. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, Bartlett NL, Brown BW, Rosenberg SA. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20(3): 630–7.
14. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9323): 2065–71.
15. Proctor SJ, Mackie M, Dawson A, White J, Prescott RJ, Lucraft HL, et al. A population-based study of intensive multi-agent chemotherapy with or without autotransplant for the highest risk Hodgkin's disease patients identified by the Scotland and Newcastle Lymphoma Group (SNLG) prognostic index. A Scotland and Newcastle Lymphoma Group study (SNLG HD III). *Eur J Cancer* 2002; 38(6): 795–806.
16. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, Hagemester FB, Swan F, Rodriguez MA, et al. ESHAP—an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994; 12(6): 1169–76.
17. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17(4): 1244.
18. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993; 341(8852): 1051–4.
19. Lazarus HM, Loberiza FR Jr, Zhang MJ, Armitage JO, Ballen KK, Bashey A, et al. Autotransplants for Hodgkin's disease in first relapse or second remission: a report from the autologous blood and marrow transplant registry (ABMTR). *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(4): 387–96.
20. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, Trippett T, Hedrick EE, Filippa DA, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001; 97(3): 616–23.
21. Sureda A, Arranz R, Iriando A, Carreras E, Labuerta JJ, García-Conde J, et al. Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease: results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Español de Linfomas/Transplante Autólogo de Médula Osea Spanish Cooperative Group. *J Clin Oncol* 200; 19(5): 1395–404.
22. Josting A, Rueffer U, Franklin J, Sieber M, Diehl V, Engert A. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000; 94: 1280–86.
23. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM, et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(4): 607–14.
24. Bolwell BJ, Kalaycio M, Goormastic M, Dannley R, Andresen SW, Lichtin A, et al. Progressive disease after ABMT for Hodgkin's disease. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20(9): 761–5.
25. Anderlini P, Saliba R, Acholonu S, Okoroji GJ, Donato M, Giralto S, et al. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's disease: low transplant-related mortality and impact of intensity of conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(10): 943–51.
26. Brive P. Managing relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 141(1): 3–13.

Rad primljen 31. XII 2008.



Najčešće greške u merenju intraokularnog pritiska

Most common mistakes in measuring intraocular pressure

Vujica Marković*, Ivan Marjanović*, Vera Krstić*, Dragana Kovačević*,
Nada Radović†, Alisa Gvojić‡, Svetlana Jovanović§

Klinički centar Srbije, *Institut za očne bolesti, Beograd, Srbija; †Miloš Klinika, Specijalna
bolnica za oftalmologiju, Beograd, Srbija; Zdravstveni centar Subotica, ‡Očno odeljenje,
Subotica, Srbija; Klinički centar, §Klinika za očne bolesti, Kragujevac, Srbija

Ključne reči:

intraokularni pritisak; dijagnoza; tonometrija, očna;
dijagnoza, diferencijalna; dijagnostičke greške.

Key words:

intraocular pressure; diagnosis; tonometry, ocular;
diagnosis, differential; diagnostic errors.

Uvod

Intraokularni pritisak (IOP) rezultat je dinamičke ravnoteže stvaranja i oticanja očne vodice. Uslovljen je homeostatski regulisanim odnosom između produkcije i eliminacije očne vodice.

Poznato je da povišeni IOP predstavlja najznačajniji faktor rizika od nastanka glaukoma, a dugo se smatralo da je on i jedini uzrok nastanka oštećenja kod glaukoma. Povišen IOP je značajan faktor rizika od konverzije okularne hipertenzije u primarni glaukom otvorenog ugla, važan parametar u progresiji ispada u vidnom polju u glaukomu otvorenog ugla i neophodan parametar u dijagnozi okularne hipertenzije i normotenzivnog glaukoma. Sve ovo ukazuje na veliki značaj utvrđivanja tačnih vrednosti IOP.

U kliničkim uslovima za merenje IOP koriste se isključivo indirektno metode. Ovim metodama IOP se određuje na osnovu intenziteta sile koji je potreban da se izvrši određena deformacija rožnjače^{1,2}.

Tehnike u tonometriji

Indentaciona tonometrija

Schiotz-ov tonometar se zasniva na principu indentacione tonometrije kod koje klip, na koji je već okačen teg, indentira rožnjaču (slika 1).

Veličina indentacije meri se skalom, a očitane vrednosti se pretvaraju u milimetre žive pomoću posebne tabele. Mada je tonometar jeftin, jednostavan za rukovanje i ne zahteva upotrebu biomiskroscopa, sada se retko upotrebljava.

Mane indentacione Schiotz-ove tonometrije nastaju zbog grešaka u samim instrumentima, greške usled kontrak-

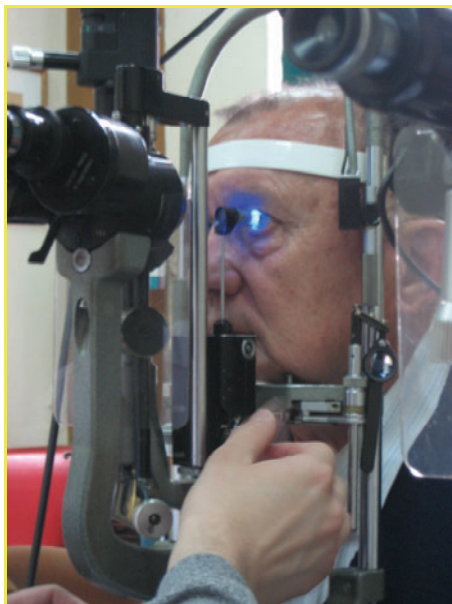


Sl. 1 – Schiotz-ov tonometar

cije ekstraokularnih mišića uzrokovane akomodacijom, okularnom rigidnošću, varijacijom zapremine jabučice kao i greške u očitavanju skale²⁻⁴. Dakle, očigledno je da Schiotz-ov tonometar nikad ne daje tačna očitavanja. U normalnim uslovima, opseg greške dobrog Schiotz-ovog tonometra je ± 2 mmHg kod normalnih vrednosti i ± 4 mmHg kod povećanih vrednosti.

Goldmann-ova aplanaciona tonometrija

Goldmann-ovu aplanacionu tonometriju (GAT) uveli su 1957. Hans Goldmann i Theo Schmidt. Aplanaciona tonometrija zasnovana je na Immbert-Fick-ovom principu, po kojem je za idealno suhu sferu tankog zida pritisak u sferi (P) jednak sili (F) potrebnoj da se zaravni deo površine sfere, podeljenoj površinom (A) zaravnjenog dela, tj. $P = F/A$. Intraokularni pritisak je proporcionalan pritisku koji se vrši na bulbus (u praksi – na rožnjaču) i debljini zidova bulbusa (tj. debljini rožnjače koja je varijabilna). Ljudsko oko, međutim, nije idealna sfera, a rožnjača je kruta i protivi se zaravnjivanju. Kapilarno privlačenje meniskusa suza, s druge strane, pokazuje sklonost ka povlačenju glave tonometra prema rožnjači. Kornealna krutost i kapilarno povlačenje međusobno se poništavaju kada izravinati deo površine rožnjače (7,35 mm²) ima prečnik od 3,06 mm, kao što je slučaj kod GAT^{3,4}. Goldmanov tonometar je vrlo precizan tonometar sa promenljivom silom (slika 2).



Sl. 2 – Goldmann-ov aplanacioni tonometar

Lokalni anestetik i fluorescein ukapaju se u konjunktivalni sakus. Goldmann-ova prizma uglavljena u tonometar koji nosi procepnna lampa prisloni se aksijalno na površinu rožnjače. Kada aplanaciona prizma dotakne rožnjaču, uočava se slika u obliku dva žuta polukruga, jednog iznad, a drugog ispod horizontalne srednje linije. Oni predstavljaju suzni film obojen fluoresceinom koji dodiruje gornju i donju spoljašnju polovinu prizme. Tada se broječanik tonometra okreće dok se unutrašnje ivice polukrugova ne postave u istu liniju. Kada se rožnjača savršeno izravna, unutrašnje ivice dva polukrugova se dodiruju. Intraokularni pritisak se tada ustanovljava očitavanjem broja na skali i množenjem tog broja sa deset. Da bi se dobila tačna vrednost neophodno je da se dva polukrugova ispravno centriraju na rožnjači i da budu ispravne debljine. Previše fluoresceina učini polukrugove debelim, sa premalim radijusom, dok premalo fluoresceina krugove čini pretankim i

sa velikim radijusom. Treba primetiti da pod normalnim uslovima IOP varira sa srčanim ritmom, tako da ti krugovi nikad ne ostaju nepokretni, već konstantno pulsiraju i središte pomeranja mora biti procenjeno da bi se odredio tačan krajnji položaj. Normalan IOP, registrovan aplanacionom tonometrijom, iznosi 15–16 mmHg. Ovaj metod aplanacione tonometrije mnogo je precizniji od indentacione tonometrije pod uslovom da posmatrač poseduje potrebnu veštinu u radu sa tonometrom. Kako se samo mala površina rožnjače aplanira u ovoj tonometriji, okularna rigidnost ne utiče na rezultate i većina oftalmologa danas koristi Goldmann-ov aplanacioni tonometar koji se pokazao kao tačan^{3,5}. Njegovi rezultati se mogu reprodukovati, lak je za korišćenje, te se zato i dalje smatra zlatnim standardom u merenju IOP.

Mogući uzroci grešaka pri merenju IOP
Goldmann-ovim aplanacionim tonometrom

Neodgovarajući oblik i raspored fluoresceinskih slika: višak fluoresceina čini polukrugove predebelim, a njihov poluprečnik premalim. Nasuprot tome, nedovoljno fluoresceina prouzrokuje nastanak pretankih polukrugova i prevelikih poluprečnika. Za dobijanje konzistentnih rezultata, polukrugovi prizme tonometra moraju imati uniformnu veličinu i izgled. Širina fluoresceinskih polukrugova u poziciji kontakta treba da bude 1/10 dijametara aplanacione površine³ (slika 3).



Sl. 3 – Polukrugovi obojeni fluoresceinom koji se vide u toku tonometrije

U slučaju slabijeg kvaliteta suznog filma može biti korisno dodatno ukapavanje lokalnog anestetika, a ukoliko ima viška suza, treba retrahovati gornji kapak, vodeći računa da se ne izvrši pritisak na bulbus. Adekvatna fluorescencija suznog filma neophodna je za jasnu vizualizaciju kontakta Goldmann-ovog tonometra i rožnjače. Klinički značajno smanjenje fluorescencije javlja se kod prekomernog suzenja. Hipofluorescencija dovodi do pogrešne procene tačke dodira i vodi ka pogrešnim očitavanjima IOP.

Pritisak na bulbus prstima ispitivača ili bolesnika koji stiska kapke, daje lažnovisoke vrednosti što dovodi do greške u merenju IOP. Po rezultatima na koje ukazuju neke studije, stezanje kapaka je značajan faktor nastanka greške. U našoj studiji, rađenoj na normalnoj populacionoj grupi, kod upotrebe GAT srednji porast IOP bio je 1,5–2 mmHg (opseg od -2 do +8 mmHg). Stiskanje kapaka dovodi do povećanja IOP kada se meri pomoću GAT za 4,2–2,7 mmHg (opseg od

1 do 14 mmHg) kod normotenzivnog glaukoma. Kod očiju sa hipertenzivnim glaukomom IOP meren pomoću GAT veći je za 4,1 do 2,1 mmHg (opseg od 1 do 9 mmHg).

Neppravilna kalibracija tonometra dovodi do netačno očitanih vrednosti zbog čega je važno redovno proveravati kalibraciju. Kao i svaki drugi aparat, i GAT zahteva periodičnu kalibraciju. Kalibraciona procedura opisana je u uputstvu za upotrebu GAT. Frekvencija kalibracije nije precizno određena, ali savetuje se kalibracija jednom ili dva puta godišnje. Međutim, logično je da se kalibracija vrši češće ukoliko se aparat često koristi. Za klinička istraživanja, granica je greška $> \pm 1$ mmHg i tada se aparat šalje na kalibraciju³.

Kornealna patologija, kao što su vrlo izražen edem, distorzija ili abnormalna debljina, ima za posledicu nepreciznost očitanih vrednosti. U pogledu varijacija nastalih zbog karakteristika tkiva rožnjače i njene zakrivljenosti, može se konstatovati da GAT merenja zavise od kornealnog astigmatizma, jačine kapilarne privlačnosti i fluorescencije suznog filma.

Astigmatizam: kada su GAT prizme orijentisane horizontalno, regularni direktni astigmatizam, veći od 4 dioprije, može prouzrokovati pojavu „potcenjenih“ (nižih) vrednosti IOP, baš kao što i indirektni astigmatizam može dati „precejene“ (više) vrednosti IOP. Praktičan način prevazilaženja ove greške je da se kod takvih bolesnika izvrše dva sukcesivna merenja (prizme postaviti prvo horizontalno, a zatim vertikalno), a nakon toga jednostavno uzme srednja vrednost tih merenja. Alternativni način prevazilaženja nastanka ove greške kod bolesnika sa astigmatizmom većim od 3 D je da se osovinu tonometarskog vrha na 43 stepena (ovaj ugao markiran je na GAT crvenom linijom) okrene na glavnu astigmatisku osovinu rožnjače (minus forma cilindra)³.

Kod neregularnog astigmatizma, GAT polukrugovi su deformisani i ne mogu se dobiti reproduktivni rezultati.

Stepen kapilarne privlačnosti obrnuto je proporcionalan radijusu i uglu kontakta rožnjače i vrha tonometra. Za dobitanje konzistentnih rezultata, polukrugovi prizme tonometra moraju imati uniformnu veličinu i izgled, kao što je ranije napomenuto. Teoretski, ugao kontakta je veći kod strmih rožnjača i tu dolazi do smanjenja kapilarne privlačnosti što može dovesti do merenja viših vrednosti IOP, ali ovo nema veći klinički značaj.

Adekvatna fluorescencija suznog filma neophodna je za jasnu vizualizaciju kontakta GAT i rožnjače. Klinički značajno sniženje fluorescencije javlja se kod prekomernog suzenja, a hipofluorescencija dovodi do pogrešne procene tačke dodira i vodi ka pogrešnim očitavanjima IOP.

Uticaj centralne debljine rožnjače (CCT) na vrednosti IOP izmerene pomoću GAT: još su Goldmann i Schmidt znali da varijacije u centralnoj debljini rožnjače mogu uticati na izmerene vrednosti IOP merene pomoću GAT, ali su tvrdili da u odsustvu patologije rožnjače CCT ne odstupa značajno od 520 mikrona. Goldmann-ova aplanaciona tonometrija je precizna za prosečnu debljinu rožnjače od 540 do 560 mikrona. Centralna debljina rožnjače veća ili manja od proseka uvodi u malu grešku^{3,6,7}. To, koliko mera odstupa, ne menja se obavezno linearno. Entuzijazam sa kojim je pahiometrija (metoda kojom se meri centralna debljina rožnjače)

prihvaćena kao dijagnostička metoda za glaukom zasnivao se na verovanju da merenje CCT povećava tačnost izmerenog IOP upotrebom GAT, uz pomoć lako upotrebljivih nomograma, tako da je pahiometrija trebalo da postane rutinska metoda u kliničkoj praksi. Međutim, nomogram se ne koristi za svakog bolesnika individualno, tako da zasada ne postoji dovoljno dobar korekcionni nomogram. Korekcionni nomogrami za GAT bazirani samo na CCT nisu tačni ni korisni za bolesnika (jer odnos CCT i IOP nije linearan), po preporukama *World Glaucoma Association* (WGA)⁸. Postoji konsenzus da u proseku veća CCT rezultira višim („precejnjenim“) vrednostima IOP izmerenim pomoću GAT i za 6,8 mmHg, dok kod tanjih rožnjača sa manjom CCT, IOP izmeren pomoću GAT rezultira nižim („potcenjenim“) IOP i do 4,9 mmHg³. Zbog toga, polja koja zahtevaju dalja ispitivanja, nomogrami koji integrišu CCT i biomehaničke faktore (histerezu), mogu značajno uticati na tačnost merenja IOP i naći upotrebu u kliničkoj praksi. Kornealna histereza je direktno merenje biomehaničkih karakteristika rožnjače i mnogo tačnije oslikava značaj kornealne rezistencije na IOP nego što to radi merenje CCT. Trenutno fokusiranje na uticaj CCT na izmerene vrednosti IOP pomoću GAT u naučnom i kliničkom smislu proizilazi iz činjenice da se CCT može meriti, dok za merenje elastičnosti rožnjače *in vivo* ne postoje komercijalni aparati. To je isto važno za značaj zakrivljenosti rožnjače u vreme pronalaska GAT kada je lako bilo izmeriti zakrivljenost rožnjače, a nemoguće centralnu debljinu rožnjače.

Mogući uzroci grešaka pri merenju IOP kod bolesti rožnjače i nakon refrakcione hirurgije: kontaktna sočiva mogu dovesti do promena u zakrivljenosti i debljini rožnjače. Poznato je da je vrlo čest nalaz kod nosilaca kontaktnih sočiva dnevni edem rožnjače nastao kao posledica nedostatka kiseonika usled nošenja kontaktnih sočiva³. Kod dugogodišnjih nosilaca kontaktnih sočiva veoma je često prisutan supklinički edem rožnjače, tako da je neophodno praviti pauzu tokom 15 dana u nošenju sočiva da bi se dobila realna pahiometrijska merenja. Mali stepen edema rožnjače dovodi do većeg rigiditeta rožnjače, što dovodi do lažnog povećavanja vrednosti merenog IOP. Veći stepen edema rožnjače, nasuprot tome, dovodi do razmekšavanja tkiva rožnjače, što dovodi do lažnog smanjivanja izmerenih vrednosti IOP. Znači, niži stepen edema daje povišeni IOP, a uznapredovali dovodi do sniženja IOP merenog pomoću GAT³. Kod nosilaca kontaktnih sočiva postoji dnevna varijacija CCT i ona je krajnje individualna. Centralna debljina rožnjače najveća je odmah nakon otvaranja očiju posle spavanja i opada u toku dva sata od buđenja. Zbog toga se savetuje merenje IOP putem GAT dva časa posle skidanja sočiva i ustajanja, kada su otvorene oči.

Refrakciona hirurgija: posle uradene keratorefrakcione hirurgije (*laser-assisted in situ keratomillusis* – LASIK, *laser epithelial keratomillusis* – LASEK ili *photoreactive keratoctomy* – PRK) dolazi do blagog sniženja IOP merenog pomoću statičke tonometrije, odnosno GAT³. Ova pojava uočena je čak i kod procedura koje minimalno menjaju CCT, kao što su radijalna keratotomija i hipermetropni lasik. Promena u vrednostima IOP objašnjava se time što kod kerato-

refraktivne hirurgije dolazi do kompleksnih biomehaničkih promena u tkivu rožnjače (različita regionalna pahimetrija, promenljiva hidratacija, promenjena zakrivljenost rožnjače, promenjeni raspored kolagenih vlakana itd.)³.

Položaj tela prilikom merenja IOP, takođe, utiče na pojavu greške merenja. Intraokularni pritisak veći je u položaju supinacije nego u sedećem položaju kod mladih zdravih osoba, zdravih odraslih osoba i kod netretiranog glaukoma otvorenog ugla. Potpuna inverzija tela dovodi do signifikantnog i brzog skoka IOP kod svih osoba. To je najverovatnije rezultat skoka pritiska u episkleralnim venama, mada tu utiča imaju i drugi faktori kao što su kongestija orbite, kongestija uvee i redistribucija tečnosti u oku.

Gojaznost: merenje IOP pomoću GAT kod gojaznih osoba može dati visoke vrednosti IOP najverovatnije usled kompresije toraksa u položaju merenja, jer dolazi do povećanog venskog pritiska.

Situacije vezane za Valsalva položaj, kao što su naprezanje, sviranje duvačkih instrumenata i sl. mogu biti vezane za povišeni IOP. I u ovim slučajevima moguće objašnjenje je povećanje venskog pritiska.

Određivanje IOP kod dece podrazumeva uključivanje svih dosad nabrojanih teškoća u merenju IOP kao što su CCT, karakteristike tkiva oka kao i problemi koji se javljaju pri upotrebi različitih aparata za merenje IOP. Kod dece, merenje IOP još više se komplikuje potrebom da se pri merenju mora koristiti blefarostat, a vrlo često je potrebna opšta anestezija. Kod dece je IOP meren pomoću GAT niži nego kod odraslih i sa godinama starosti se povećava. Tačno objašnjenje ove činjenice ne postoji, ali razlog leži možda u fiziologiji (dinamika očne vodice) i biomehničkim karakteristikama tkiva rožnjače koje se sa godinama menjaju. Merenje IOP kod nekooperativne dece zahteva upotrebu blefarostata što je vezano za povećanje IOP za oko 4 mm. Takođe, vrlo često potrebna je dobra sedacija ili čak opšta anestezija koja opet može imati uticaja na izmerene vrednosti. Naime, dok benzodiazepini ne utiču na promenu IOP, intravenska primena ketamina dovodi do povećanja IOP do nivoa IOP koji se javlja odmah nakon jutarnjeg buđenja. Inhalacioni i intravenski opšti anestetici (propofol i sevofluran) rapidno smanjuju IOP odmah nakon indukcije. Zbog toga, poželjno je da se merenje pritiska kod dece u opštoj anesteziji radi odmah po uvođenju u nju, jer se tada dobijaju upotrebljive kliničke informacije³.

Pascal-ov dinamički konturni tonometar

Pascal-ov dinamički konturni tonometar (DCT) prvi put pojavio se 2002. godine, a komercijalno je dostupan od 2004. Cilj je bio da se osmisli aparat za neinvazivno merenje IOP koje bi bilo relativno nezavisno od interindividualnih varijacija kornealne biomehanike čime bi se možda mogao prevazići problem debljine rožnjače^{3, 9, 10}. Ovaj tonometar je neplanirajući, biomikroskopski kontaktni tonometar, koji ne meri IOP silom koja deluje na fiksnu površinu, već direktno izračunava dinamičke pulsativne fluktuacije u IOP koristeći pizelektrični senzor za pritisak ugrađen u vrh instrumenta (slika 4).

Princip rada zasniva se na konturnom slaganju. Pascal-ov dinamički konturni tonometar ima konturirani tonometri-



Sl. 4 – Pascal-ov dinamički konturni tonometar

ski vrh koji služi za poklapanje sa konturom rožnjače. Radius zakrivljenosti vrha je 10,5 mm, a kontaktna površina je prečnik oko 7 mm. Pirezistivni senzor za pritisak približnog prečnik 1,2 mm integrisan je u površinu konture, omogućujući transkornealno merenje pritiska u prednjoj očnoj komori. Vrh je nakačen na kućište, slično onom u GAT, koje proizvodi konstantnu aplikacionu silu od jednog grama. Senzor za pritisak generiše električni signal čija se voltaža digitizuje analogno-digitalnim konverterom sa dinamičkim opsegom od 12 bita. Merenja IOP su u 100 Hz, a onda se ti podaci kompjuterizuju u rezoluciji od 0,1 mmHg.

Za merenje, potrebno je prethodno anestezirati rožnjaču. Na glavu tonometra stavlja se navlaka – zamenjivi silikonski vrh koji se menja za svakog novog bolesnika. Potrebno je da se za adekvatno merenje uradi najmanje 5 kardijalnih ciklusa (5–8 ciklusa). Kada se uradi adekvatno merenje, na displeju se pojavljuje vrednost IOP (dijastolni pritisak) i vrednosti amplitude okularnog pulsa (OPA) u mmHg (slika 4). Vrednosti OPA vide se na ekranu kao razlike u vrhovima srednjeg sistolnog IOP i srednjeg dijastolnog IOP u mmHg. Ako se vrednost OPA doda dijastolnom intraokularnom pritisku, dobijena suma je sistolni IOP. Iako je značaj OPA nejasan, postoje pretpostavke da niske vrednosti koreliraju sa slabom okularnom perfuzijom što je mogući faktor rizika od progresije oštećenja vidnog polja. Nasuprot tome, pokazano je da se OPA smanjuje nakon trabekulektomije, što može biti koristan prognostički parametar za uspešnu dugoročnu kontrolu IOP.

Konačno očitavanje na DCT digitalnom ekranu predstavlja Q-vrednost, broj od 1–5 koji pokazuje kvalitet podataka (slika 4). Jedan je optimalno, 2 i 3 su prihvatljivi, a 4 i 5 su neprihvatljivi i moraju biti odbačeni. Prema iskustvu, potrebno je dugo vreme obučavanja za ujednačeno dobijanje Q-vrednosti manjih od 4 i najbolje je vežbati na bolesnicima koji su sposobni da sede mirno i fiksiraju pogled.

U odnosu na GAT, DCT nema prednosti za normalne ili deblje rožnjače, ali je precizan kod bolesnika sa tankom rožnjačom ili kod bolesnika kod kojih je rađena kornealna refraktivna hirurgija^{3, 9, 10}. Merenje IOP pomoću DCT traje du-

že u odnosu na merenje pomoću GAT i DCT je skuplji za upotrebu jer je navlaka za jednokratnu upotrebu (mora se baciti posle svakog korišćenja). Pascal-ov dinamički konturni tonometar je korisna kao dopuna za GAT zato što možda prevazilazi problem debljine rožnjače, posebno kod keratokonusa, keratoglobusa, kod rožnjača sa visokim astigmatizmom, pri merenju IOP nakon refraktivne hirurgije rožnjače, kao i kod rožnjače izmenjene različitim vrstama povreda (hemijska, termička ili mehanička), što čini DCT veoma obećavajućom tehnologijom. Ostaje da se vidi da li će DCT prevazići GAT kao metod izbora za merenje IOP.

Beskontaktni tonometar

Beskontaktni tonometar uveo je u upotrebu Grolman ranih 70-ih godina. Ovaj tonometar radi po principu aplanacije, ali umesto da se u tu svrhu upotrebi prizma, centralni deo rožnjače se zaravnjuje mlazom vazduha. Vreme potrebno da se dovoljno zaravni rožnjača direktno je povezano sa nivoom IOP. Ovaj tonometar, znači, radi tako što vazdušni mlaz aplanira prednju površinu rožnjače. Kada se na rožnjaču usmeri mlaz vazduha, on je deformiše, aplanira i rožnjača se u tom trenutku ponaša kao ravno ogledalo, reflektujući zrake na detektoru. U trenutku maksimalne detekcije svetlosti, kada je rožnjača potpuno aplanirana, instrument sam isključuje vazdušni mlaz. Beskontaktni tonometar – „duvač vazduha“ (*air puff*) lako se koristi, a prilikom upotrebe nema potrebe za lokalnom anestezijom (slika 5), te je naročito koristan za skrining kada ga izvode osobe koje nisu oftalmolozi.



Sl. 5 – Beskontaktni *air puff* tonometar

Glavna mana beskontaktnog tonometra je to što je precizan samo u rasponu niskih do srednjih pritisaka⁴. Mlaz vazduha može iznenaditi bolesnika i svojom (prividnom) snagom i bukom. Noviji beskontaktni tonometri imaju prednost zbog toga što je vazdušni mlaz mnogo slabiji i prestaje da deluje u trenutku kada se dostigne tačka aplanacije rožnjače. U principu, potreban je minimalni trening za pravilno korišćenje aparata nove generacije.

Tono-Pen tonometar

Tono-Pen je ručni, prenosivi kontaktni tonometar koji se napaja baterijama (slika 6).



Sl. 6 – Tono-Pen

Vrh sonde sadži pretvarač kojim se meri primenjena sila (pretvaranjem u odgovarajući električni napon). Mikroprocesor analizira krivu odnosa napona koji generiše pretvarač tokom indentacije rožnjače prema vremenu da bi se izračunao IOP. Merenje ovim instrumentom dobro korelira sa GAT, mada on malo precenjuje niske IOP, a potcenjuje visoke IOP. Njegova glavna prednost je sposobnost da meri IOP kod očiju sa distorzijom i edemom rožnjače kao i kroz bandažno kontaktno sočivo⁴. Aparat se sastoji od centralnog klipa prečnika 1,02 mm koji je pokretan. Pritiskivanjem vrha instrumenta na rožnjaču aktivira se merač sile koja se javlja da bi se izvršila aplanacija centralne rožnjače.

Za merenje neophodna je prethodna anestezija rožnjače. Vrh se menja za svakog novog bolesnika. Tono-Pen je ručni aparat i postavlja se na centralni deo rožnjače. Kada se aparat postavi pravilno, javi se zvučni klik koji označava merenje. Potrebno je blago pomerati aparat po rožnjači dok se ne dobije 6–10 merenja. Automatski se izračunava srednja vrednost tih merenja koja se očitavaju na digitalnom displeju. Takođe, na displeju se prikazuju varijabile između najvećeg i najmanjeg merenja.

Podudarnost tonometara

Tačnost merenja IOP podrazumeva približnost izmerenih vrednosti realnim vrednostima IOP. Preciznost podrazumeva mogućnost ponavljanja merenja. Netačnost i nepreciznost dovode do greške pri merenju i proceni dobijenih rezultata. Preciznost zavisi od ljudskog faktora (bolesnik i ispitivač), očnog pulsa i mnogih drugih faktora. Veoma je važno nepreciznost ispitivača posmatrati sa dve tačke gledišta, i to: *intraobserver* i *interobserver* varijabilnosti.

Intraobserver varijabilnost. Malo je dostupnih podataka o upoređivanju preciznosti različitih tonometara na istoj populacionoj grupi. Tonnu i sar.¹¹ iznose podatke o ponovljivosti GAT i tri druga tonometra (DCT, nekontaktni i Tono-Pen) i kvantifikuju ih u „koeficijent ponovljivosti“ (dva merenja istog ispitivača biće unutar koeficijenta ponovljivosti za 95% subjekata). Na osnovu raspoloživih podataka, najveća preciznost se postiže kod GAT.

Interobserver varijabilnost. Postoje podaci da je razlika u merenju različitih ispitivača mernim instrumentom, a na istom bolesniku, oko $\pm 2,2$ do $3,8$ mmHg za GAT, a čak $\pm 5,1$ mmHg za DCT¹¹. Upoređivanje dobijenih rezultata teško je zbog razlika statističkih analiza koje se koriste.

Studije podudarnosti između različitih tonometara daju dva oblika greške i to srednju razliku i ograničenost podudarnosti. Srednja razlika zavisi od kalibracionih grešaka i može varirati u zavisnosti od opsega IOP. Ograničenost podudarnosti daje mogućnost kombinovanih grešaka kod upoređivanih tonometara. Rezultati velikih studija u proseku pokazuju da se pomoću DCT dobijaju za $0,7$ do $2,3$ mmHg veće vrednosti IOP nego pomoću GAT. Intraokularni pritisak izmeren nekontaktnim tonometrom u proseku je jednak pritisku merenim pomoću GAT. Takođe, mnogo radova sugerise da Tono-Pen daje nešto niže vrednosti od onih dobijenih pomoću GAT^{3,12}.

Prema našim rezultatima dobijenim u studiji sprovedenoj na 50 bolesnika (100 očiju) sa primarnim glaukomom otvorenog ugla, prosečne starosti 61,2 godine (od 37 do 84 go-

dine) i sa prosečnim vrednostima CCT od $562,4$ μm (od 467 do 648 μm) vrednosti IOP izmerene pomoću GAT bile su prosečno $20,9$ mmHg (opseg 10 – 38 mmHg), Tono-Penom $20,3$ mmHg (opseg 9 – 41 mmHg), a pomoću Pascal DCT 24 mmHg (opseg 14 – 46 mmHg). Vrednosti IOP dobijene pomoću Pascal-ovog DCT značajno su precenile IOP u odnosu na vrednosti IOP dobijene pomoću GAT i varirale su od $3,1 \pm 2,7$ mmHg (95% interval poverenja), dok je Tono-Pen pokazao blagu tendenciju potcenjivanja vrednosti IOP u odnosu na GAT pri nižim IOP vrednostima (< 24 mmHg), ali istovremeno i precenjivanja IOP pri višim (> 24 mmHg) vrednostima samog IOP varirajući od $-0,6 \pm 4,7$ mmHg (95% interval poverenja).

Zaključak

Zlatni standard za merenje IOP je tehnika GAT koja je tačna, ali ne i potpuno precizna, tako da će se u cilju dobijanja što preciznijih vrednosti IOP morati koristiti i druge tonometrijske tehnike.

L I T E R A T U R A

1. *Kontić Đ.* Tonometry. In: *Cvetković D, Kontić Đ, Hentova-Senčanić P*, editors. Glaucoma. Belgrade: Zavod za udžbenike i nastavna srestva; 1996. p. 43–71.
2. *Wallace LM Alward.* Tonometry and tomography. In: *Krachmer JH*, editor. Glaucoma the requisites in ophthalmology. Departments of Ophthalmology. The University of Iowa College of Medicine Iowa City, IA. 2000. p. 19–25.
3. *Garaway-Heath T, Kotecha A, Lerner F.* Measurement of intraocular pressure. In: *Weinreb RN, Brandt J, Garway-Heath T, Medeiros FA* editors. Intraocular Pressure. Amsterdam: Kugler Publications. 2007.
4. *Kanski JJ.* Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach 5th ed. Butterworths: 2003. p. 196–98.
5. *Whitacre MM, Stein R.* Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol* 1993; 38(1): 1–30.
6. *Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP*, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(6): 701–13.
7. *Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA*, et al. The ocular hypertension treatment study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(6): 714–20.
8. *Weinreb RN, Brandt JD, Garway-Heath T, Medeiros FA*, editors. Intraocular pressure. World Glaucoma Association; 2007.
9. *Weizer JS, Asrani S, Stinnett SS, Herndon LW.* The clinical utility of dynamic contour tonometry and ocular pulse amplitude. *J Glaucoma* 2007; 16(8): 700–3.
10. *Kotecha A.* What biomechanical properties of the cornea are relevant for the clinician?. *Surv Ophthalmol* 2007; 52 Suppl 2: S109–14.
11. *Tonnu PA, Ho T, Sharma K, White E, Bunce C, Garway-Heath D.* A comparison of four methods of tonometry: method agreement and interobserver variability. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 847–50.
12. *Salvetat ML, Zeppieri M, Tosoni C, Brusini P.* Comparisons between Pascal dynamic contour tonometry, the TonoPen, and Goldmann applanation tonometry in patients with glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85(3): 272–9.

Rad primljen 23. IX 2008.



Middle turbinate angiofibroma in an elderly woman

Angiofibrom srednje nosne školjke kod starije žene

Aleksandar Perić*, Nenad Baletić*, Snežana Cerović†,
Biserka Vukomanović-Đurđević†

Military Medical Academy, *Clinic for Otorhinolaryngology,
†Center for Pathology and Forensic Medicine, Belgrade, Serbia

Abstract

Background. Angiofibromas are histologically benign vascular tumors, originating from the nasopharynx, near by the area of sphenopalatine foramen. These neoplasms occur typically in male adolescents. Reports of primary extranasopharyngeal angiofibromas have appeared sporadically in the literature in English. We present the first case of an elderly woman with tumor arising from the middle turbinate, diagnosed as angiofibroma. **Case report.** A 63-year-old female presented with left-sided nasal obstruction and epistaxis. Endoscopic evaluation revealed a polypoid mass arising from the anteroinferior portion of the left middle turbinate. Computed tomography (CT) scan showed a soft-tissue opacity that filled the anterior part of the left nasal cavity. After the endoscopic excision of the mass, postoperative pathohistological and immunohistochemical analysis confirmed the diagnosis of an angiofibroma. Two years later, the patient was free of symptoms and without endoscopic evidence of recurrence. **Conclusion.** Extranasopharyngeal angiofibromas arising from the nasal cavity are extremely rare tumors. Immunohistochemical analysis is very important in all doubtful cases, especially in those with atypical location.

Key words:

arteriovenous malformations; turbinates;
otorhinolaryngologic surgical procedures;
immunohistochemistry.

Apstrakt

Uvod. Angiofibromi su histološki benigni, vaskularni tumori, poreklom iz nazofarinksa, neposredno iz područja sfenopalatinskog ganglion. Tipično se javljaju kod adolescenata muškog pola. Slučajeve primarno ektranazofaringealnih angiofibroma retko nalazimo u literaturi. Mi predstavljamo prvi registrovani slučaj starije žene sa tumorom koji je polazio iz srednje nosne školjke, dijagnostikovanim kao angiofibrom. **Prikaz bolesnika.** Žena, stara 63 godine, javila se sa otežanim disanjem na nos i krvarenjima iz leve strane nosa. Endoskopski pregled pokazao je prisustvo polipoidne mase koja je polazila sa prednje-donjeg dela leve srednje nosne školjke. Kompjuterizovana tomografija (KT) pokazala je mekotičnu masu koja je ispunjavala prednji deo leve šupljine nosa. Nakon endoskopske ekscizije tumora, postoperativne patohistološke i imunohistohemijske analize potvrdile su dijagnozu angiofibroma. Dve godine kasnije, bolesnica je bila bez simptoma i bez recidiva tumora. **Zaključak.** Ektranazofaringealni angiofibromi, primarno organizovani u nosnoj duplji ekstremno su retki tumori. Imunohistohemijska analiza je veoma bitna u svim nejasnim slučajevima, naročito u onim sa atipičnom lokalizacijom.

Ključne reči:

arteriovenske malformacije; nos, konhe; hirurgija,
otorinolaringološka, procedure;
imunohistohemija.

Introduction

Angiofibromas are highly vascular, nonencapsulated, histologically benign but locally aggressive tumors which most commonly arise in the nasopharynx of adolescent males¹. It is a unique fibrovascular tumor with the specific histopathological finding of irregularly configured endothelial lined vascular spaces embedded in a fibrous stroma². They usually arise from the posterolateral wall of the nasal cavity, where the sphenoidal process of the palatine bone meets the horizontal ala of the vomer and the pterygoid process^{1, 3, 4}.

Angiofibromas constitute about 0.5% of all head and neck neoplasms^{1, 3}. These tumors may rarely localise in extranasopharyngeal sites. To our knowledge, we present the first reported case of middle turbinate angiofibroma in an elderly female.

Case report

A 63-year-old woman came to the outpatient department with an eight month history of progressive left sided nasal obstruction and intermittent epistaxis. Five days be-

fore our examination, the patient had two episodes of intensive nasal bleeding. Except the arterial hypertension which was medically controlled, the patient had no other health problems. She referred to regular menstrual cycles, two normal pregnancies, and during the beginning of the symptoms, due to her age, she was in menopause for a long time. She had never use hormonal replacement therapy. The coagulation status was normal. Anterior rhinoscopy and endoscopic evaluation revealed a fragile, lobular, red-grayish colored, smooth, polypoidal mass, arising from the anteroinferior portion of the left middle turbinate, which bottom tip was above the lower end of the inferior turbinate. Posterior rhinoscopy was normal in appearance. Computed tomography (CT) scan of the nose and paranasal sinuses demonstrated a soft tissue opacity that filled the anterior part of the left nasal cavity, extending from the septum to the lateral nasal wall, without any sinus invasion and bony destruction (Figure 1). We decided to undertake

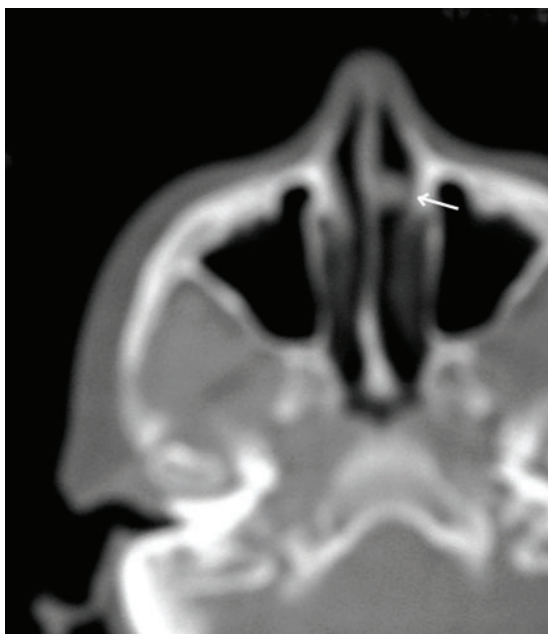


Fig. 1 – Axial computerized tomography (CT) scan showing a soft-tissue mass in the anterior part of the left nasal cavity extending from the septum to the lateral nasal wall

biopsy in epimucous local anaesthesia. In attempt to biopsy tumor, we excised almost complete mass. It was lobular, smooth, red-grayish, about 15 mm long tumour, with the diameter up to 9 mm. This was followed by profuse bleeding which was controlled with anterior intranasal packing. The patient then underwent endoscopic endonasal examination in the operation theatre, under general anaesthesia. We found a small lobular lesion on the anterior part of the left middle turbinate. It had a thin pedicle which was bleeding intensively. After we resected the anterior third of the middle turbinate together with tumor, bleeding significantly decreased. The blood loss was estimated at 300 mL. The antibiotic therapy was used for ten days. The anterior nasal pack was removed on the fifth postoperative day and endoscopic nasal finding was good.

Histopathological examination of the excised masses (Hematoxylin-Eosin stain) showed a metaplastic squamous epithelium with the respiratory epithelium remnants on the tumor surface (Figure 2). Under the epithelium, we found many irregular blood vessels ranging from capillaries and sinusoids to large vessels, often with stellate or “staghorn” appearance, lined with one layer of flat endothelial cells lying in a fibrous stroma (Figure 2). Several fields of proliferate fibrosis at the sites of repetitive haemorrhages were seen (Figure 3). This suggested the diagnosis of angiofibroma.

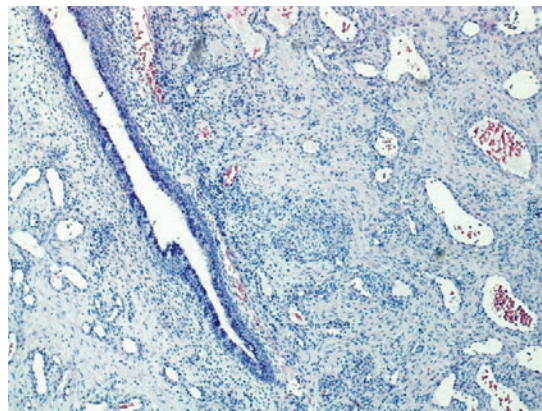


Fig. 2 – Angiofibroma: numerous blood vessels ranging from capillaries and sinusoids to large vessels, lying in a fibrous stroma. Respiratory epithelium remnant in the tumor subsidence (H&E; 40x)

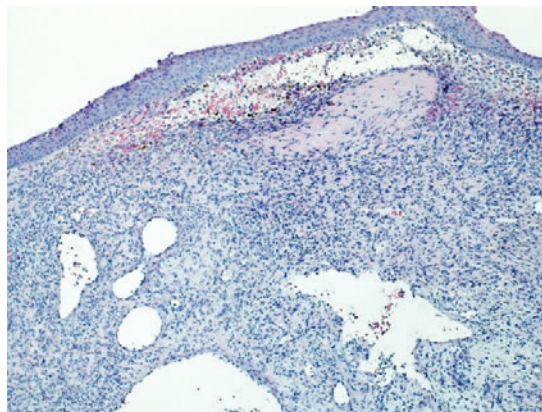


Fig. 3 – Angiofibroma: metaplastic squamous epithelium was present on the tumor surface; in the stroma, a field of proliferate fibrosis at the site of previous repetitive hemorrhage was seen (H&E; 40x)

Immunohistochemical analysis confirmed the diagnosis. We found a negative reaction for smooth muscle actin and desmin, and a positive reaction for stromal cells vimentin. All vascular cells were positive for CD34.

A CT scan with contrast, performed two months after the surgical treatment, discovered no residual tumor. Two years later, the patient was free of symptoms and without endoscopic and CT evidence of recurrence.

Discussion

Histologically, angiofibromas of the head and neck are benign non-encapsulated lesions occurring predominantly in the nasopharynx³. From its origin in the sphenopalatine foramen region, the tumor grows in all directions through multiple projection⁴. Another controversial characteristic is its tendency to grow through high resistance ways between the bones, instead of only occupying space⁴. Some authors believe that the tumor aggressiveness is related to the patient's age, observing that both intracranial and infratemporal invasion usually occur in younger patients⁴.

A number of theories have been proposed to explain the etiopathogenesis of angiofibroma, such as developmental, hormonal and genetic, but none of them found general acceptance. The current hypothesis, which categorizes juvenile angiofibroma as a vascular malformation, arose from the observation of discontinuous vascular basal laminae, focal lack of pericytes and pronounced irregularity of the smooth muscle layers². In accordance with these morphological findings, the embryological explanation for the formation of this vascular tumor component is an incomplete regression of the first branchial arch artery^{2,5}. The predilection for adolescent males suggests a relationship with sex hormones³. Hormonal and growth factor receptors have been observed in the tumor tissue^{6,7}. A hormonal theory suggests that high estrogen levels protect females⁷. This could explain the male predominance and the small number of reported female cases. It has been hypothesized that angiofibroma is a testosterone-dependent tumor that arises from a fibrovascular nidus in the nasopharynx that lies dormant until the onset of puberty⁷. At this time, the tumor grows and becomes symptomatic. In the present case, the occurrence of angiofibroma after menopause may also support the idea of this hormonal influence. We supposed that our patient's tumor went through natural regression during her years of increased estrogen production and then started proliferation after menopause with its decrease hormonal effect. However, a case of angiofibroma in a pregnant woman reported by Peloquin et al.⁸ favors the possibility of other contributing factors in the etiopathogenesis of tumor.

According to Brunner⁹, these tumors originate in the tissue of the anterior margin of the atlas at the lower surface of the sphenoid bone, which is called fascia basalis. During its development, this tissue extends up to the posterior part of the vomer and the ethmoid bone⁹. We suggested that our patient's tumor had arisen from the periosteum of the middle turbinate which is the part of ethmoid bone. We supposed that the fascia basalis existed in the remnants of the middle turbinate region. The presence of this tumor on the anterior portion of the concha media indicated that the origin may be from ectopic tissues located further away to its usual place.

Reports of primary extranasopharyngeal angiofibromas have appeared sporadically in the literature. They most commonly originate from the maxillary sinus^{1,3}. The ethmoid and sphenoid sinuses, nasal septum, middle and inferior turbinates, conjunctiva, molar and retromolar region, tonsil and larynx are other sites where extranasopharyngeal angiofibromas have been reported^{1,3,10}. Recently a group of

65 patients with extranasopharyngeal angiofibromas has been reported by Windfuhr and Remmert³. The oldest patient was 78 years old. The mean age of presentation in these extranasopharyngeal angiofibromas was 23 years, in comparison to the mean age of presentation in nasopharyngeal angiofibromas which was 17 years³. Unlike nasopharyngeal angiofibromas, extranasopharyngeal angiofibromas occur more frequently in females at later ages³.

In Medline® and Google™ search, we could find only two cases of middle turbinate angiofibroma. The first case was reported by Peloquin et al.⁸ in a 31-year-old pregnant woman. The tumor had a pedicle on the inferoposterior portion of the right middle turbinate, near the sphenopalatine foramen⁸. The second one was reported by Huang et al.¹¹ in a 14-year-old boy. The mass was seen to arise from the medial surface of the right middle turbinate, near its attachment to the cribriform plate¹¹. In our patient case, the tumor pedicle was on the anterior portion of the middle turbinate. However, we could not find any case of the middle turbinate angiofibroma in an elderly woman in the literature in English.

The most frequent symptoms of nasopharyngeal angiofibromas are unilateral nasal obstruction, epistaxis, facial deformities and pain. Extranasopharyngeal angiofibromas symptoms are related to their site of origin^{1,3}.

Optimal management of angiofibromas includes preoperative radiological examination and biopsy^{3,10}. Computerized tomography MRI and arteriography are valuable diagnostic procedures in the evaluation of nasopharyngeal angiofibromas^{3,12}. Selective arteriography clearly demonstrates vascular pattern and blood flow dynamics and allows preoperative selective embolisation to reduce intraoperative bleeding^{3,12}. However, the exclusion of hypervascularity with arteriography does not exclude extranasopharyngeal angiofibromas³. Computerized tomography, is sufficient for diagnosis, because it clearly delineates and identifies the tumor³. Endoscopic examination is warranted, but biopsy is ill-advised without adequate plans for hemostasis^{3,10}.

Various modalities have been used for treatment of angiofibromas, including surgery, hormonal therapy, radiation and systemic chemotherapy^{3,10}. However, surgery remains the primary course of treatment^{3,5}. Surgical procedures include transpalatal techniques, lateral rhinotomy, midfacial degloving, infratemporal approaches and combined infratemporal and frontotemporal techniques⁵. The evolution of endoscopes, special instruments and experience in sinus surgery allows for minimal invasive endonasal resection of angiofibromas today⁵. Advantages of the endoscopic technique are minimal invasive character and low morbidity^{5,13}. In our case, location and dimension of tumor permitted us to remove it completely, using a simple endoscopic surgical procedure, without previous selective arteriography and embolisation.

Atypical location of angiofibroma needs a precise differential diagnosis in relation to the fibrosed antrochoanal and ethmoidal polyp and other fibrovascular tumors, such as capillary hemangioma, hemangiopericytoma and solitary fibrous tumor^{14,15}. A positive reaction to vimentin and CD34, and negative reaction to actin and desmin found at immunohistochemistry is sufficient for diagnosis of extranasopharyngeal angiofibroma.

Conclusion

In conclusion, a cause of angiofibroma remains unknown. Extranasopharyngeal angiofibroma arising from the nasal cavity is an extremely rare tumor. It probably comes

from an ectopic tissue. Surgical excision of the mass is the treatment of choice. Immunohistochemical analysis is very important in all doubtful cases, especially in those with atypical location.

R E F E R E N C E S

1. *Dere H, Ozcın KM, Ergul G, Bahar S, Ozcın I, Kulacoglu S.* Extranasopharyngeal angiofibroma of the cheek. *J Laryngol Otol* 2006; 120(2): 141–4.
2. *Starlinger V, Wendler O, Gramann M, Schick B.* Laminin expression in juvenile angiofibroma indicates vessel's early developmental stage. *Acta Otolaryngol* 2007; 127(12): 1310–5.
3. *Windfuhr JP, Remmert S.* Extranasopharyngeal angiofibroma: etiology, incidence and management. *Acta Otolaryngol* 2004; 124(8): 880–9.
4. *Sennes LU, Butugan O, Sanchez TG, Bento RF, Tsuji DH.* Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: the routes of invasion. *Rhinology* 2003; 41(4): 235–40.
5. *Hofmann T, Bernal-Sprekelsen M, Koele W, Reittner P, Klein E, Stammberger H.* Endoscopic resection of juvenile angiofibromas-long term results. *Rhinology* 2005; 43(4): 282–9.
6. *Sennes LU, Fortes FS, Butugan O, Saldiva PH, Bernardi FC.* Tissue maturation correlating to clinical manifestations in juvenile angiofibroma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114(9): 705–8.
7. *Johns ME, MacLeod RM, Cantrell RW.* Estrogen receptors in nasopharyngeal angiofibromas. *Laryngoscope* 1980; 90(4): 628–34.
8. *Péloquin L, Klossek JM, Basso-Brusa F, Gougeon JM, Toffel PH, Fontanel JP.* A rare case of nasopharyngeal angiofibroma in a pregnant woman. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117(6): S111–4.
9. *Brunner H.* Nasopharyngeal fibroma. *Ann Otol* 1942; 51: pp. 30–65.
10. *Taggarshe D, Quraishi MS, Dugar JM.* Inferior turbinate angiofibroma: an atypical presentation. *Rhinology* 2004; 42(1): 45–7.
11. *Huang RY, Damrose EJ, Blackwell KE, Cohen AN, Calcaterra TC.* Extranasopharyngeal angiofibroma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000; 56(1): 59–64.
12. *Lloyd G, Howard D, Lund VJ, Sary L.* Imaging for juvenile angiofibroma. *J Laryngol Otol* 2000; 114(9): 727–30.
13. *Och K, Watanabe S, Miyabe S.* Endoscopic transnasal resection of a juvenile angiofibroma using an ultrasonically activated scalpel. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2002; 64(4): 290–3.
14. *Barnes L, Brandwein M, Som PM.* Diseases of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx. In: *Barnes L*, editor. *Surgical pathology of the head and neck*. New York: Marcel Dekker; 2001. pp. 440-516.
15. *Nomura K, Shimomura A, Awataguchi T, Murakami K, Kobayashi T.* A case of angiofibroma originating from the inferior nasal turbinate. *Auris Nasus Larynx* 2006; 33(2): 191–3.

The paper received on November 18, 2008.



Ruska sanitetska pomoć Srbiji u njenim oslobodilačkim i odbrambenim ratovima XIX i ranog XX veka (1804–1917. godine)

Russian medical help during liberation and defence wars of Serbia in XIX and early XX century (1804–1917)

Aleksandar S. Nedok

Akademija medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva, Beograd, Srbija

Ključne reči:

istorija, 19. vek; istorija, 20. vek; srbija; rusija; zbrinjavanje ranjenih i bolesnih; rat; medicina.

Key words:

history, 19th century; history, 20th century; yugoslavia; russia; management of wounded and sick; war; medicine.

Uvod

Između srpskog i ruskog naroda postojale su kulturne i verske veze još u periodu srednjovekovnog procvata srpske države tokovima u oba pravca. One se nisu prekidale ni u vreme turskog vladanja srpskim prostorima, kada su pojedinim specifičnim oblicima pomoći ruske države i crkve potlačenom srpskom narodu imale vrlo veliki moralni i materijalni značaj. Otpočinjanjem oslobodilačkih pokreta u srpskom narodu krajem XVIII i početkom XIX veka i kasnijim njegovim ratovima za oslobođenje i odbranu stečene slobode ta pomoć postala je obimnija i ponekad odlučujuće značajna, mada ona nije uvek bila sinhrono upućivana ni od strane države, ni od strane ruskog naroda i njegove crkve.

Nažalost, po istorijsku istinu u ranijim Jugoslavijama nije se o ulozi ruske sanitetske pomoći prečesto i sa dužnim uvažavanjem pisalo, čemu su, ne malo, doprineli izmenjena politička situacija nastala razaranjem pravoslavne i slovenske carske Rusije i njenom zamenom internacionalistički nastrojenom boljševičkom vlašću, ali i mnogi unutar-politički razlozi kako u Kraljevini, tako i u Republici. Nasuprot tome, o ulozi i značaju sanitetske (i druge) pomoći koje su Srbiji pružile tokom Prvog svetskog rata i egzodusa srpske vojske i države ondašnji njeni zapadni saveznici, pre svega Francuska i Velika Britanija sa svojim dominionima, postoji obimna literatura, pa i prigodni memorijali.

Sigurno je da niko nije bolje od Rusa mogao da razume istorijska stremljenja srpskog naroda kako zbog bliskosti po krvi i veri, tako i zbog teških istorijskih iskušenja kroz koja su oba naroda morala da prođu na putu kroz vreme i događaje. Srbi, kao mali, ali istorijski vrlo svestan narod, zbog pokušaja drugih da ih potčine, čemu su se najčešće odupirali natprirodnim snagama, da Kosovskim bojem i svemu što mu je sledilo

najvećim delom potpadnu pod dugotrajni turski igo, Rusi, iako daleko brojniji, u sličnim iskušenjima na svome tegobnom, mukotrpnom i dugotrajnom putu od više feudalnih državica do jedinstvene velike sile, trpeći nalete teutonskih ritera, mongolsko-tatarsko ropstvo, Švedane, poljsku šljahtu, Napoleonova osvajanja, intervenciju Zapadne alijanse (Francuska, Engleska, Sardinija, Austrija i Pruska) u korist Turske, tokom Krimskog rata, japanski mučki napad na Dalekom istoku i, najzad, lečeći rane nesrećnih revolucionarnih događaja početkom dvadesetog veka. Uvek na oprezu prema imperijalnim silama Zapadne Evrope, Rusija je u pojedinim istorijskim trenucima morala imati svoje specifične strategijske interese koji se nisu u potpunosti poklapali sa interesima male srpske kneževine još u vazalnom odnosu sa Turskom, što se naročito ispoljilo sedamdesetih godina XIX veka u jeku ruskih intervencija u rumunskim i bugarskim oblastima, kada je Rusija pokušavala da preko (još turske) Bugarske dopre do obale Bosfora i Carigrada, u pokušaju da ga vrati pravoslavlju i izbori se za slobodan prolaz kroz moreuze u Sredozemlje. No, i tada je ruski narod štedro, nošen svojim pravoslavnim i slavjanofilskim osećanjima, pomagao maloj Srbiji, što će pokazati sledeći redovi.

Period srpskih ustanaka (1804-1815)

Prema raspoloživim izvorima nije nam poznato da li su ruski sanitetski organi učestvovali u ovim događajima. Međutim, indirektno, može se prihvatiti kao vrlo realna mogućnost da su u periodu 1807–1810, u vreme kada je general Isajev sa svojim trupama pomagao srpskim ustanicima i sa njima zajedno vodio nekoliko krvavih bitaka sa Turcima u Timočkoj Krajini (1807) i Pomoravlju (Varvarin, 1810) i držao garnizon u Beogradu, zajedno sa regularnim trupama išle i ruske sanitetske jedinice i da su u borbenoj saradnji vero-

vatno pružale medicinsku pomoć i srpskim ustanicima. Do uvida u arhivsku građu ondašnje ruske podunavske vojske, ukoliko je sačuvana, ovo za sada ostaje samo realna pretpostavka koju bi bilo korisno istražiti.

Godine 1812. počinje Napoleonova invazija na Rusiju u koju je poveo impresivnu vojnu silu sastavljenu od skoro svih evropskih država, u ono vreme neverovatnih – preko 600 000 vojnika. Dolazi do krvave Borodinske bitke, spaljivanja Moskve i propasti invazije uz ogromne gubitke i razaranja Rusije, što Turska vrlo vešto koristi da 1813. uguši srpski ustanak, kršeći tako tačku 8 Bukureškog ugovora, koji je Rusija sklopila sa Turskom uoči Napoleonove invazije 1812. godine ne bi li zaštitila svoje interese na jugu.

Ratom i razaranjima iskrvavljena i iscrpljena Rusija tada je nije mogla u tome sprečiti, ali je zato kasnije, 1826. u Akermanu, Turska morala da sa ojačalom Rusijom sklopi nagodbu koja je Miloševoj Srbiji to pravo ostvarila, čime je utrt put daljem jačanju srpskih autonomnih prava sultanovim hatišerifima 1830. i 1833. godine¹⁻³.

Ruski pokušaji da pomogne hrišćanskim narodima Balkana i da ostvari svoj politički uticaj (Krimski rat i njegove posledice)

Ojačala Rusija tokom sledećih tridesetak godina trudila se da kombinovanjem diplomatskih pritisaka sa povremenim vojnim intervencijama protiv oslabljene Turske ojača svoj uticaj u pravoslavnim balkanskim vazalnim kneževinama stalno ugrožavanim u stečenim samoupravnim pravima (Vlaška, Moldavija, Srbija) i da se izbori za slobodan prolaz kroz Bosfor i Dardanele u Sredozemno more, a po mogućstvu se domogne i Carigrada, tog nekadašnjeg centra pravoslavnog hrišćanstva i tako eliminiše Otomansko carstvo iz Evrope. Evropske sile su na težnje Rusije gledale sa podozrivošću, ne želeći da na Bosforu i u Carigradu umesto slabe Turske vide snažnu pravoslavnu Rusiju. Kada je Rusija zaratila sa Turskom 1853, savez, na čijem je čelu bila Francuska Napoleona III i Engleska, kojima su se pridružile i druge evropske države (Kraljevina Sardinija, Austrija i Pruska), poveo je vojne akcije na moru i na kopnu, uništivši rusku flotu u Crnom moru i vršeći kopnene operacije u predelu delte Dunava i na Krimu pred kojima je Rusija morala da poklekne i da se za duže vreme, sve do početka sedamdesetih godina XIX veka, odrekne svoje zaštitničke uloge balkanskih hrišćana, koju su Pariskim ugovorom zajednički preuzele Evropske sile. Rusija, osim toga, nije smela da drži ratne brodove u Crnom moru. U tome krvavom ratu, poznatom pod imenom Krimski (1853–1855) blesnuo je genije ratne hirurgije Nikolaja Ivanoviča Pirogova sa njegovim gipsanim zavojem kod preloma ekstremiteta i konzervativnim hirurškim pristupom kod zglobnih povreda, kojima su mnogi ranjenici spašeni od dotle, inače, najčešće praktikovane amputacije uda, a time i težeg invaliditeta⁴.

Prvi srpsko-turski rat (1876) i ruska pomoć

Početak sedamdesetih godina u balkanskim delovima Turske javljaju se pokreti za političku emancipaciju od one-moćalog i suprotnostima nabijenog režima vladajuće (mus-

limanske) i potčinjene i obespravljene (hrišćanske) klase. U Bosni i Hercegovini začinju se ustanički pokreti, a u Bugarskoj masovni pogromi. Nemiri se javljaju i u delovima neslobodnih grčkih oblasti (Epir, Tesalija, Krit). Na uznemireno evropsko reagovanje otomanske vlasti reaguju na uobičajeni način, obećanjima koja se otežu i ne ispunjavaju.

Kako je evropsko javno mnjenje sve uznemirenije, Rusija to vešto koristi da izdejstvuje reviziju uslova nametnutih joj posle Krimskog rata i da se ponovo pojavi kao sila zaštitnica pravoslavnih naroda na Balkanu. Srbija i Crna Gora u Veneciji sklapaju sporazum o savezu u budućem oslobodilačkom ratu sa Turskom, javno mnjenje u Srbiji je sve uznemirenije i ratobornije, a u Rusiji se osnivaju mnogobrojni komiteti za pomoć balkanskim narodima u novcu, materijalu i ljudstvu.

Srbija uporno traži od Turske da joj se poveri uprava nad Bosnom i Hercegovinom (u kojoj je u to vreme srpski narod bio u apsolutnoj većini), kako bi se u toj provinciji postigao mir. Turska to, podržana od Engleske kojoj nije odgovarala smena slaboga sa jakim gospodarem moreuza, uporno ignoriše, i dve srpske zemlje, Srbija i Crna Gora, joj objavljuju rat 30. juna (Srbija), odnosno 2. jula (Crna Gora) 1876. godine. Za učešće u ratu Srbija, iako i sama siromašna, snažno novčano pomaže Crnu Goru iz svojih zlatnih rezervi, dovodeći sebe u tešku finansijsku situaciju².

Još u toku operacija turske vojske u Hercegovini iz nje beže trojica aktivnih sanitetskih oficira školovanih u Carigradu, dr Vasa Brentović i dr Mihran Kazes, koji će nastaviti svoj lekarski poziv u sastavu srpske vojske, prvi do čina pukovnika, a drugi do čina majora, i treći, dr Rista Mihajlović, zajedno sa svojom porodicom. Njegova će dva sina kasnije kao lekari učestvovati u Balkanskim i Prvom svetskom ratu, dr Ahilo, rezervni major (umro od pegavca 1915) i dr Živko, aktivni pukovnik³⁰.

U vreme objave ratnog stanja u Srbiji se nalazilo samo 60 diplomiranih doktora medicine, od toga 19 aktivnih sanitetskih oficira. Pored njih, u vojsci je bilo još pet lekarskih pomoćnika, jedan diplomirani apotekar i šest apotekarskih pomoćnika. Medicinska kultura među neobrazovanim narodom nije ni postojala: lečenjem su se bavili samouki vidari, kostolomci i babe bajalice, a ni kod tankog sloja obrazovanih ona nije bila na nekoj zavidnoj visini. Zato, nije ni bilo čudno da je sam ministar vojni Tihomilj Nikolić odbijao mnoge strane stručnjake koji su nudili pomoć, a preporučivao potčinjenima usluge samoukih vidara.

Nije bilo školovanih vojnika-bolničara, nije bilo kvalitetnih transportnih vozila za prevoz ranjenika, nije bilo nužne medicinske opreme (na sanitetu se uvek štedelo), sanitetski depo, iako poluprazan, bio je pretrpan nepotrebnim i zastarelim stvarima, nije postojala nikakva vojnosanitetska doktrina, niti je ono malo doktora bilo pripremljeno za svoju ratnu ulogu. Jedino što je donekle bilo od koristi, bili su depoi srpskog Crvenog krsta^{6,21}.

Srpska vojska milicijskog tipa, u stvari naoružani narod, brojala je oko 120 000 vojnika i 460 oficira. Slabo naoružana (samo jedinice 1. poziva imale su puške ostraguše), loše izvežbana, još lošije obučena (većina vojnika bila je u svome bednom odelu i obući), sa zastarelim topovima punjenim

spređa za razliku od savremenih turskih Krupovih, trebalo je da napadne na glavnom pravcu (Niš-Pirot) daleko brojno, tehnički i kadrovski nadmoćniju tursku vojsku od preko 150 000, najvećim delom redovnih trupa, savremeno naoružanih i izvežbanih, vođenih školovanim oficirima².

Na vesti o skorom početku ratnih operacija, u Srbiju dolazi proslavljeni ruski general, pomalo avanturista i „razbarušena“ ličnost, ruski nacionalista i slavjanofil, slavni osvajač Taškenta, general Mihail Grigorjevič Černjajev, zajedno sa 2 500 ruskih dobrovoljaca, oficira i drugih vojnih stručnjaka, među njima i veliki broj sanitetskih. Knez Milan Obrenović postavlja ga za glavnokomandujućeg grupe divizija na južnom frontu (Moravska vojska), a kasnije, posle prvih ratnih dejstava, poverava mu celokupnu komandu na jugoistočnom frontu (Moravsko-timočka vojska). Pored obilate novčane pomoći prikupljene širom Rusije, Crveni krst i mnogobrojna ruska slavjanofilska društva u Srbiju šalju ogromne količine najraznovrsnijeg sanitetskog materijala, počev od montažnih baraka i velikih šatora, do kreveta, posteljine, instrumenata, lekova i zavojnog materijala. Ali ono što je najvažnije, donose veliku ljubav ruskog naroda, čija će se krv tokom ratnih operacija proliti i izmešati sa srpskom i tako zauvek učvrstiti bratstvo koje vezuje ova dva slovenska, pravoslavna naroda. Mora se napomenuti da zvanična Rusija nije bila raspoložena prema ovakvom razvoju događaja, jer se nije još osećala spremnom da zagazi u rat sa Turskom, niti je smela da se meša u balkanske poslove samostalno, pa je i sam general Černjajev morao da zbog toga tajno napusti Rusiju, kao i većina Rusa koji su dobrovoljno stupili u srpsku vojsku, i da u Srbiji primi njeno državljanstvo i čin srpskog generala.

Prema podacima ruskog Crvenog krsta u Srbiju je otišlo 123 lekara, 118 milosrdnih sestara, 41 medicinar, 70 lekarskih pomoćnika (felčera) i četiri apotekara⁴.

Među lekarima nalazila su se nekolicina najčuvenijih imena onovremene medicinske Rusije, većinom daci Pirogova ili daci njegovih đaka, profesori Sklifasovski, Tauber, Studenski, Kolomnin, Korženjevski, Rejer, Markonet, Kuzmin, Jakobi, Kuznjecov sa svojim saradnicima. Još i danas njihova imena imaju mesto u istoriji ruske medicine, a imena nekih i danas nose najeminentnije bolnice u Rusiji, kao što je u Moskvi Institut urgentne medicine imena Sklifasovskoga ili elitna Botkinska bolnica. Autor ovih redova imao je svojevremeno (1969) čast da u njima oseti dah istorije i duhovno prisustvo njihovih utemeljitelja. Među doktorima koji su tada došli nalazila se i baltička poslovenjena Nemica dr Marija Fjodorovna Zibold, koja je u Srbiji potom ostala i učestvovala u svim kasnijim oslobodilačkim ratovima, ponevši čin srpskog sanitetskog majora^{4,6}.

Istorijske istine radi, pored Rusa, u Srbiju je došlo nekoliko desetina lekara iz više zemalja: Rumuna, Bugara, Engleza, Italijana, Austrijanaca, Nemaca i Grka, koji su, takođe, pružili dragocenu medicinsku pomoć⁶.

Jedan od učesnika ovoga rata, profesor Markonet, u svojim uspomenu kaže: „Pod uticajem opšteg pokreta koji je zatalasao ceo slovenski svet, Rusija nije mogla hladnokrvno gledati pogibiju braće svoje u neravnoj borbi sa Turcima”⁴.

Siromašna i kulturno zaostala Srbija ušla je u rat ne samo sa malim brojem svojih (većinom stranaca) lekara, već i sa oskudnom sanitetskom opremom, minimalnim bolničkim kapacitetima i nedovoljnim i primitivnim sanitetskim transportnim sredstvima. Pojava ruskih lekara sa bogatom opremom i sa savremenom Pirogovljevom ratnom doktrinom izgledala je kao Božji dar. I ne samo to, „Pirogovljev gipsani zavoj i primena principa striktnog konzervativnog operisanja, tj. resekcija, smanjili su broj amputacija udova“ (Sklifasovski), čime je smanjen i broj teških invalida⁴. Upoznata sa Pirogovljevima dostignućima, grupa srpskih lekara na čelu sa dr Vladanom Đorđevićem već je u bici kod Mramora primenila Pirogovljev gipsani zavoj kod ranjenih vojnika⁶.

Rusi su, takođe, u Srbiju doneli medicinske instrumente izrađene od čistog čelika, izrađivane u moskovskoj fabrici medicinskih instrumenata za razliku od zapadnih, sa drvenim drškama, što je za lekare iz tih zemalja bilo iznenađenje⁷.

Sve ruske bolnice bile su pod kontrolom inspektora ruskog Crvenog krsta, generala Tokarjova i profesora Sklifasovskog^{4,6-8}.

Navodimo bolnice u kojima je celokupno ili delimično osoblje bilo rusko^{4,6,9}:

- Stalna vojna bolnica Beograd (delimično),
- Bolnica Srpskog ženskog društva i srpskog Crvenog krsta u Beogradu (delimično),
- Bolnica ruskog Crvenog krsta u Topčideru (celokupno),
- Bolnica ruskog Crvenog krsta u Smederevu (Lazaret moskovskih staroobrascev) na čelu sa prof. Markonetom (celokupno),
- Bolnica ruskog Crvenog krsta u Kragujevcu (Kazanski atrjad, docent Studenski celokupna),
- Vojna bolnica Kragujevac (delimično),
- Bolnica ruskog Crvenog krsta u Čupriji, prof. Tauber (celokupno),
- Bolnica ruskog Crvenog krsta u Arandelovcu (Društvo krimskih milosrdnih sestara) (celokupno),
- Ruska bolnica u Požarevcu, major dr Ostrovski (celokupno),
- Rezervna bolnica u Šapcu (delimično),
- Rezervna bolnica u Obrenovcu (delimično),
- Rezervne bolnice u Kragujevcu (delimično),
- Rezervna bolnica u Čačku (delimično),
- Privremena bolnica u Valjevu (delimično),
- Privremena bolnica u Ivanjici (delimično),
- Drumska bolnica u Saraorcima (celokupno),
- Drumska bolnica u Grockoj (celokupno),
- Drumska bolnica u Arandelovcu (delimično),
- Drumska bolnica u Adžibegovcu (celokupno),
- Drumska bolnica u Karanovcu (Kraljevo, celokupno),
- Drumska bolnica u Batočini (celokupna),
- Drumska bolnica u Bagrdanu (celokupna),
- Odeska ambulatorija – Ub, dr Kleber (celokupno),
- Harkovska ambulancija – Jagodina, major dr Derevjanko (celokupna),
- Dorpatska ambulatorija za teško ranjene – Svilajnac, prof dr Rajer (celokupna),
- Odred dr Romanovskoga – Beograd (celokupna),

- Odred Peterburškog komiteta – Šabac i Kragujevac, dr Berljakov (celokupna),
- Odred dr Rineka – Jovanovac (celokupna),
- Odred dr Nesterova – Jagodina, Šabac, Zlot (celokupna),
- Odred dr Runjina – Gornji Milanovac i Čačak (celokupna).
- Frontovske sanitetske ustanove sa ruskim osobljem:
 - Ambulacija dr Ščerbaka na Južnom frontu (Sv. Roman, Šiljegovac, Vukanja),
 - Novgorodski sanitetni odred u Deligradu, dr Dvorjašin, vojni lekar,
 - Odred profesora Kolomnina u zoni Aleksinca.
- Isturene ambulante na frontu:
 - Drinski front – Prnjavor,
 - Južni front – Vukanja,
 - Dunav – Negotin.

Iz ovoga pregleda može se samo naslutiti kako je ta pomoć bila velika ne samo po svojoj brojnosti, već i kvalitetna po materijalnoj opremljenosti i stručnoj vrednosti. Može se slobodno, bez preterivanja, reći da bi bez te pomoći srpski vojnik u slučaju ranjavanja ili bolesti bio prepušten sam sebi, jer ono malo lekara u srpskoj službi, 19 vojnih i 41 civilnih, koji su bili raspoređeni po borbenim jedinicama, ne bi mogli uraditi ništa više od ukazane prve pomoći iza borbene linije, dok bi pozadina ostala potpuno bez kvalifikovane medicinske pomoći. Stoga, čini se neopravdanom kritika ondašnjeg načelnika saniteta Moravsko-timočke vojske, dr Vladana Đorđevića, izrečena o ovome „dvovlašču“ kasnije (1884) u novosadskom „Javoru“⁷, ali svakako začeta još onda. Malobrojnost lekarskog kadra, većim delom neukog u ratnim situacijama, potpuni nedostatak kvalifikovanog pomoćnog osoblja i, nadasve, niska zdravstvena kultura među onovremenim stanovništvom, u potpunosti opovrgavaju ovakav stav. Uostalom, dovoljno je podsetiti se mišljenja jednog ruskog lekara, koje navodi naš vojni istoričar saniteta dr Vlada Stanojević, u svome poznatome delu⁸, o stanju u kome je zatekao bolnice u Čupriji, dakle neposredno iza oba komunikacijska pravca kojima su ranjenici evakuisani sa linija frontova, pa da ova kritika izgubi u objektivnosti, a dobije u subjektivnosti, osobini inače poznatoj u ličnosti kritičara.

Pomoć ostalih stranih misija ili pojedinačnih dobrovoljaca nije predmet ovoga rada, a o njoj se čitalac može obavestiti na drugom mestu^{6,10}.

Srpski lekari i medicinari činili su ono što su mogli, iskazujući pri tome u većini slučajeva lično zalaganje i hrabrost, što se indirektno može videti iz odlikovanja dodeljenih po završetku rata, ne samo uobičajenih, za zalaganje (Takovski krst), već i onih koja ukazuju na ispoljenu hrabrost (Zlatne i srebrne medalje za hrabrost). Kao primer navešćemo podvig dr Mihaila Markovića, tada mladog sanitetskog oficira, a kasnije načelnika Sanitetskog odeljenja u Ministarstvu vojnom, koji je u bici na Javoru posle pogibije komandira baterije preuzeo komandu u odlučnom trenutku i sprečio poraz. Veliki je broj primera požrtvovanog ponašanja sanitetskog osoblja ostao za nas nepoznat, jer nas je dr Vladan Đorđević lišio prikupljenih izveštaja o radu divizijskih saniteta u ovo-

me ratu izgubivši ih umesto da ih objavi u najavljenoj drugoj svesci svoje druge knjige „Istorije srpskog vojnog saniteta“. Mi smo za tim dragocenim izgubljenim dokumentima godinama uzalud tragali u domaćim i stranim arhivama, ne mogavši da im uđemo u trag.

Nažalost, ovaj rat, i pored velikih žrtava i zalaganja, završio se neuspehom usled velike premoći turskih regularnih snaga, pri čemu je izgubljeno 6 000 ljudi, ostalo 9 500 trajnih invalida, srpska država materijalno iscrpljena, a krajevi u kojima su se odigrali bojevi (istočna Srbija sa Zaječarom i Knjaževcem i južno Pomoravlje sa Aleksincem i Đunisom) bili su opustošeni razaranjem. Velika većina ruskih dobrovoljaca i cvet ruskih oficira hrabro su izginuli boreći se za slobodu srpskog naroda. Samo u jednoj bici kod Đunisa u odredu od 1 000 Rusa poginulo je 650 braneci povereni im položaj. Ovi događaji iz druge polovine oktobra 1876. izazvali su veliko uzbuđenje u Rusiji koja je postavila Turskoj ultimatum da u roku od 48 sati „sklopi primirje, ili Rusija ulazi u rat“^{1,9,11}.

Tako su u Srbiji završene borbe i nastalo nesigurno primirje tokom koje su evropske zemlje pritiskale Tursku da se rat završi uz davanje unutrašnjih autonomija pobunjenim pokrajinama (Bosni i Hercegovini i Bugarskoj), uspostavljanje stanja pre rata sa Srbijom i proširenje Crne Gore, čije su jedinice u sukobima sa Turcima, potpomognute hercegovačkim ustanicima, imale više uspeha.

Ne ulazeći u detaljnije opisivanje diplomatskih događanja sledećih meseci, dovoljno je reći da je Turska, osetivši protivrečnosti između pojedinih sila, uspela da 1. marta 1877. sa Srbijom utanači mir na predratnim pozicijama, dok je u odnosu na Crnu Goru oklevala, a obećavane reforme u drugim oblastima uslovljavala stranim nemešanjem u procese.

Rusija je uvidela da Turska vešto izbegava svoje obaveze, te je nastavila pripreme za novi rat. Opečena iskustvom Krimskog rata, kada su je evropske sile sprečile da se definitivno obračuna sa Turskom napavši je takoreći sa leđa, ovoga puta je preduzela diplomatske mere da to spreči, sklopivši sa Austrougarskom u Pešti 15. januara 1877. tajni pakt o nemešanju, po kome je obezbedila svoje desno krilo, ali po Srbiju vrlo bolnim rešenjem, priznavši Austrougarskoj pravo da okupira Bosnu i Hercegovinu i obavezavši se da u Srbiju ne šalje svoje trupe. Ovim sporazumom Austrougarska je vojno i politički stupila na Balkan i time stvorila klicu sukoba sa Srbijom koja će na kraju dovesti do Velikog rata i svega onoga što je iz njega proisteklo¹.

Ne želeći da Turskoj dozvoli dalja odlaganja, Rusija joj je postavila ultimativno sklapanje mira sa Crnom Gorom i, kada je na brzinu sklepani turski parlament 11. aprila to odbio, Rusija je sa dve armije, jednom u Besarabiji i drugom u Jermeniji, krenula protiv Turske¹.

Ukupno 250 000 vojnika pod komandom velikog kneza Nikole, ruskog prestolonaslednika, 24. aprila 1877. prešlo je reku Prut i potpomognuto sa 60 000 vojnika Rumunije koja je proglasila svoju nezavisnost, stupilo u sukob sa turskom vojskom. Napredujući, Rusi su smelim manevrom generala Gurka zauzeli prolaz Šipka i prodrli u Bugarsku. Sledećih meseci vođene su teške borbe sa promenljivim uspehom, dok najzad Rusi, posle teških gubitaka i četiri meseca opsade, ni-

su osvojili utvrđenje Plevnu sa 43 000 zarobljenika. Pod veoma hladnim zimskim uslovima osvojena je Sofija 3. januara 1878, Plovdiv 16. januara, Jedrene 20. januara, a 31. januara ruska vojska stigla je do obala Mramornog mora nadomak Carigrada. Vekovni san Rusije, ponovo pravoslavni Carigrad – bio je pred ostvarenjem: Turska je za njegovu odbranu imala na raspolaganju samo 12 000 vojnika u utvrđenju Čataldža¹.

Šta je za to vreme radila Srbija?

Drugi srpsko-turski rat

Srbija je iz prvog rata izašla teško oštećena, sa opustošenim jugoistočnim delovima države, iscrpljenom privredom i finansijama, osiromašenim narodom i velikim brojem invalida. U takvoj situaciji ona nije mogla misliti na novi rat, jer je za njega bila potpuno nespasna i politički i vojnički. Uostalom, znajući za objektivno stanje u Srbiji i ruski car Aleksandar II savetovao je knezu Milanu da bude uzdržan i da čeka. U svrhu obnove srpske vojske Rusija je tokom 1877. Srbiji dala milion rubalja bespovratne pomoći. Pored toga, celokupan sanitetski materijal i oprema koji su tokom 1876. doneti u Srbiju, ostavljeni su srpskom sanitetu, mada su u međuvremenu većim delom devastirani na razne načine^{1,12}.

Kada se ruska vojska tokom četvoromesečne opsade Plevne našla pred opasnošću dolazeće zime u situaciji neizvršenih ratnih planova, ruski car svojim pismom direktno 22. novembra pozvao je Srbiju u pomoć uz obavezu da se za svakog srpskog vojnika tokom rata, sve do primirja, isplaćuje dnevno po tri groša kao pomoć iscrpljenim finansijama Srbije.

Srpska vlada je odluku o stupanju u rat donela 30. novembra, ali je i dalje bila neodlučna da izda naređenje za pokret. U međuvremenu, 7. decembra u Kragujevcu pobunio se jedan bataljon vojske koji je odbio da ide na front; za nesreću tu se nadoše i neke pristalice dinastije Karadorđevića i cela stvar, iako je pobuna lako ugušena, dobi ozbiljnu političku konotaciju, čiji se rasplet odigrao tek po završetku rata streljanjem nekolicine, među njima i pukovnika Jevrema Markovića, brata Svetozara i ratnog heroja, vođe radikala, koga se knez Milan plašio, pa je iskoristio povoljnu priliku za lažnu optužbu u kojoj nije bilo ni truni istine.

Srbija je u rat stupila tek 13. decembra, u cik zime, sa malim moralnim i ratnim efektom za dalji tok na glavnom ratištu, jer Plevna već beše pala 10. decembra.

Ovoga puta, Srbija je u rat ušla sa 85 000 vojnika protiv 85 000 Turaka, koji su, istina, i dalje bili bolje naoružani, ali već načetog morala zbog neuspeha u Bugarskoj, te je srpska vojska, sprovodeći u osnovi isti plan kao i 1876. lakše postigla uspeh, mada je vodila niz teških bojeva (Sveti Nikola, Babina Glava, Bela Palanka, Piro, Nišor, Niš, Grdelička klišura, Kuršumlija, Samokov, gde su krvave borbe vođene 11 dana, pa je, stoga, nazvan „druga Plevna“, Vranje, Prepolac). Naročito veliki uspeh bilo je osvajanje utvrđenog Niša za pet dana, pri čemu je zapljenjen ogroman ratni materijal. Na obodu Kosova, u Gnjanu i u Gračanici, srpska vojska je zaustavljena pred Prištinom veću o opštem primirju¹².

U ovaj rat srpski sanitet ušao je sa skoro istim sastavom kao i u prvi. Pokušaj dr Vladana Đorđevića da uoči rata ličnim posetama i dopisivanjem pridobije veći broj lekara u Austriji i Češkoj za rad u srpskoj vojsci u pozadinskim vojnim ustanovama, završio se uglavnom neuspehom¹².

Ukupno je u operativnoj vojsci angažovan 61 domaći lekar, 44 u operativnim, a 17 u pozadinskim vojnim ustanovama. Pored njih, mobilisan je 41 student medicine ili lekarski pomoćnik, 19 apotekara i šest apotekarskih pomoćnika¹².

Od stranog osoblja, došla su dva Švajcarca (lekar i student medicine) i 26 državljana Austrougarske (devet lekara, osam magistara hirurgije i devet studenata medicine, među njima i nekolicina Srba iz Vojvodine)¹².

Pošto je Rusija već nekoliko meseci bila u ratu, iz Rusije su došli dobrovoljno četiri lekara (dvojica su odmah zadržana u Vrhovnoj komandi) i pet feldšera i medicinskih sestara¹².

Ovaj kratkotrajni manevarski rat, vođen po čiči zimi i dugačko i nesigurno primirje za malobrojni srpski sanitet bili su katastrofalni, umrlo je pet lekara od napora (Nedok, Bihl, Verminski, Đukić, Đerman), a veći broj začeo boljku koja će im skratiti život^{5,12}.

Taj rat je značajan sa vojnomedicinskog stanovišta, jer je srpski sanitet pokazao visoko poštovanje Ženevskih konvencija prema ostavljenim turskim ranjenicima i bolesnicima u niškoj, pirotskoj i belopalanačkoj bolnici i tokom samih bitaka, a u stručnom pogledu po prvoj poznatoj primeni Listerove antiseptične metode u jednoj poljskoj bolnici koju je vodio dr Jaroslav Kuželj. Rat je, takođe, pokazao ono što će biti boljka i u kasnijim ratovanjima, nedovoljno poštovanje vojnog saniteta od strane vojnih rukovodilaca, nedovoljnu snabdevenost opremom i materijalom i, naravno, nedovoljan broj sanitetskog kadra¹².

Sanstefanski mir i Berlinski kongres (Rusko-srpska razmimoilaženja)

Ovo je najkontroverzniji i najlošiji period u rusko-srpskim političkim odnosima. Prvo, Srbija nije bila upoznata sa tajnom austro-ruskom nagodbom po kojoj je Austriji sa ruske strane priznato pravo da izvrši okupaciju Bosne i Hercegovine, većinski naseljene srpskim narodom, iako je Srbija za sebe zahtevala to pravo. Naknadno saznanje bilo je težak udarac za srpska nacionalna osećanja.

Drugo, kao što će se videti, Rusija je Sanstefanskim ugovorom prisilila Tursku na *de facto* stvaranje Velike Bugarske, pri čemu je Srbija trebalo da bude oštećena oduzimanjem čisto srpskih krajeva koje je oslobodila svojim oružjem i krvlju svojih sinova.

Šta se, u stvari, desilo?

Zabrinuta ruskim uspesima i mogućnošću da im u ruke padne Carigrad, Engleska šalje svoj flotni sastav u Mramorno more, zauzima poziciju na jednom ostrvcu i azijskoj obali, zapretivši da će i oni intervenisati ukoliko Rusi, koji su u međuvremenu zauzeli Čataldžu, pokušaju da uđu u Carigrad. Uvidevši da je povoljan trenutak prošao, Rusi sa Turskom u San Stefanu, mestašcu na obali Mramornog mora, sklapaju mir po kome stvaranjem, istina i dalje vazalne, Velike Bugarske sebi obezbeđuju povoljnu osnovicu za sledeći rat. Pri

tome, žrtvuju već od srpske vojske oslobođene čisto srpske krajeve, uključujući Niš, Piroć i Vranje dodeljujući ih Bugarskoj, što u Srbiji izaziva veliko ogorčenje uz najavu otpora do kraja, sve do mogućeg oružanog suprotstavljanja ruskim trupama ukoliko pokušaju da nasilno uđu u Niš. Srpsko-ruski odnosi u tome trenutku pali su na najniži nivo.

Visoki ruski diplomata i kasniji poslanik pri srpskoj vladi knez Grigorije Nikolajevič Trubecki o tome u svojim uspomenu kaže: „...tvorci Sanstefanskog mira zanosili su se idejom o Bugarskoj od mora do mora...Bugarska je bila voljeno čedo, Srbija naše zanemareno pastorče“. I dalje: „.....poznate posledice naše žalosne politike (bile su) razočarenje Srbije u nas, koja je za vladavine kralja Milana tražila potporu u Austriji, sudbonosni sukob srpskih i bugarskih interesa u Makedoniji i njihovo uzajamno neprijateljstvo, pa naše razočaranje u Bugarsku koja se otrešla mučnog ruskog starateljstva“¹³.

Međutim, ruski neočekivani uspesi i ovaj ugovor uzbuđivali su Austrougarsku i Englesku, prvu zbog njenih ugroženih interesa u dunavskom basenu, drugu zbog realne zabrinutosti da „bolesnika na Bosforu“ zameni snažna Rusija, te se u komplikovanim diplomatskim, tajnim, pregovaranjima dolazi do saglasnosti sa drugim evropskim silama (Francuska, Nemačka i Italija) da se celo „istočno pitanje“ reši jednom za svagda na Evropskom međunarodnom kongresu. Taj kongres održan je u Berlinu pod predsedništvom grofa Bismarcka od 13. do kraja juna 1878. uz učešće svih zainteresovanih zemalja, uključujući i Tursku.

Na njemu je priznata nezavisnost Rumuniji, Srbiji i Crnoj Gori, od severne Bugarske je stvorena vazalna kneževina, dok je južna (Istočna Rumelija) ostala i dalje pod turskom upravom uz međunarodnu kontrolu, Crna Gora se teritorijalno proširila, Austrougarska je dobila pravo da okupira Bosnu i Hercegovinu i drži trupe u Novopazarskom sandžaku, čime su dve srpske države ostale fizički razdvojene, dok je ruski sanstefanski plan otišao u istoriju.

Šta je dobila Srbija i kakav su uticaj svi ovi događaji imali na njen spoljnopolitički položaj i orijentaciju?

Pored državne nezavisnosti, Srbiji su ostala četiri okruća, Piroć, Niš, Leskovac i Vranje koje je svojim oružjem osvojila, ali je ona te dobitke skupo platila, jer se u tajnim pregovorima sa Austrougarskom, radi zadobijanja njene podrške, morala odreći Bosne, Hercegovine i Sandžaka, dati joj koncesiju za izgradnju železničke pruge od Beograda do Niša sa dva kraka prema Sofiji-Carigradu i Solunu, prihvatiti specijalne trgovinske veze i dozvoliti joj uređenje Đerdapa za plovidbu. Sve ovo bilo je dopunjeno i tajnim svojeručnim pismom kneza Milana Obrenovića grofu Andrašiju u kome ga on moli „za blagonaklonu podršku Monarhije prema Srbiji, koja će imati presudan uticaj na raspoloženje srpskog naroda u odnosu na nju u budućnosti“. To pismo je, u stvari, bilo naznaka nove programske orijentacije Srbije i njen otklon od Rusije ka Austrougarskoj.

Balkanski ratovi 1912-1913. godine

Preskačući niz događaja koji su sledili (nesrećni srpsko-bugarski rat, ubistvo poslednjeg Obrenovića, dolazak na presto Petra Karađorđevića, aneksija Bosne i Hercegovine i Ca-

rinski rat između Srbije i Austrougarske) koji sa temom o kojoj pišemo nemaju neke direktne veze, iako su inače od presudnog značaja za spoljnopolitičku orijentaciju Srbije i njeno ponovno približavanje Rusiji, dolazimo do značajne 1912. godine, kada su udružene balkanske države Srbija, Crna Gora, Bugarska i Grčka zajedničkim snagama krenule u konačno oslobađanje hrišćanskog naroda iz viševekovnog turskog ropstva. Ovaj savez sklopljen je zaslugom srpskog ministra spoljnih poslova Milovana Milovanovića i novog bugarskog predsednika vlade Gešova, evropski obrazovanog i karakternog političara. Ruska vlada je prema ovome savezu bila uočljivo uzdržana iz svojih unutarpolitičkih razloga i drugačijih spoljnopolitičkih orijentacija, bojeći se i ratnog sukoba u koji bi mogla biti uvučena u nezgodnom trenutku. On je bio i protiv volje Evrope, koja je zapretila da će ionako poništiti sve teritorijalne izmene ukoliko se rat uspešno okonča po savez, ali je neočekivano veliki vojni uspeh širom poluostva na kraju sve velike sile stavio pred svršen čin.

Rat sa Turskom izazvao je oduševljenje među slovenskim narodima u Austrougarskoj i zebnju u njenom vodstvu. I dok su u Rusiji ponovo krenuli kako Crveni krst, tako i slavjanofili da organizuju pomoć, dotle je Austrougarska počela sa smutnjama oko Albanije u čemu je imala asistenciju Italije, takođe sa svojim aspiracijama na jadranskoj obali.

Vraćamo se sanitetskoj pomoći Rusije. Naravno da su pored nje bile prisutne i misije drugih zemalja, najviše slovenskih (Česi, Slovenci, Hrvati), ali i drugih (Švajcarska, Austrija, Holandija, Engleska). Najviše ih je bilo u Beogradu, gde su u jednom trenutku funkcionisale 24 rezervne bolnice pored Vojne i Opšte državne bolnice¹⁴.

Prva je stigla misija Ruskog društva Crvenog krsta koju je predvodio dr Nikolaj Pajevski sa 20 osoba smeštenih u zgradu Vojne akademije, organizujući bolnicu za hirurške bolesnike od 400 postelja, a druga, brojna (77 osoba), predvođena od dr Hristiforovića Babasejnova, sa pet hirurga, šesnaest milosrdnih sestara, jednim apotekarom i 35 bolničara smeštena je u zgradu Druge muške gimnazije¹⁴⁻¹⁶.

Prema jednom pismu dr Sergeja Kvintilijanovića Sofoterova, koji je u to vreme bio predstavnik ruskog društva Crvenog krsta na Balkanu, Rusija je uputila ukupno 11 sanitetskih misija sa 28 lekara, 11 ekonomista, dva farmaceuta, 86 milosrdnih sestara, 160 bolničara i 850 kreveta. Troškovi ekspedicije iznosili su 728 307 rubalja, prikupljenih od društava i pojedinaca, a sav sanitetski materijal i bolnički inventar ostavljeni su u Srbiji¹⁷.

Ove bolnice opisuje kao uzorne i gospođa Šturceneger iz međunarodnog Crvenog krsta: Rusi su opremili bolnice za koje su doneli čitave vozove sa celokupnom opremom, počev od kreveta do operacionih sala, obilje sanitetskog i farmaceutskog materijala, rendgen i kuhinjsku opremu. Prema njenom svedočenju, lečenje i nega bolesnika bili su na najvišem nivou, što je kod nje izazvalo divljenje, ili, kako sama kaže: „do sada sam malo simpatisala Ruse, naprotiv sam ove naučila da volim i visoko cenim“ desilo se da je i sama obolela od dizenterije, pa je lečena i negovana od strane ruskog osoblja¹⁴.

Ona, takođe, opisuje malu rusku sanitetsku „kolera-ekipu“ koju su sačinjavali dva lekara (šef dr Šternberg) i šest

milosrdnih sestara, koja je radila za vreme epidemije u Skoplju i od 2 000 obolelih spasla 1 200¹⁴. U Skoplju su po oslobodenju otvorene tri ruske bolnice u kojima je radilo 16 ruskih lekara i drugog osoblja.

Pored organizovanih ekipa, individualno su došli i pristupili srpskoj vojsci doktori Mojsej G. Burzuk, Aleksije Teodorovič Vitman, Ivan Andrejevič Vladislavljevič, Vladimir Nikolajevič Ivanov, Jevsej A. Kozinski, Jakov P. Rjabin, Teodor A. Serebrenikov, Adolf Fruht-„Radomir“, Simeon Švif, Aleksej A. Šepelj, Isidor V. Georgenberger, Efraim-Isak Bravarski, braća Efraim i Isak Novgorodski, dr Slava Sijnjevska i dr Vladimir Urodjevič Lerh. Oni će kasnije, kao sanitetski oficiri srpske vojske, učestvovati u Velikom ratu, a neki ostati u njoj i posle završetka rata⁵.

Kao što je poznato, rat sa Turskom završio se uspešno po hrišćanske zemlje. Međutim, kao i obično, usledilo je mešanje evropskih zemalja, a potom i sukob oko teritorijalne podele između Bugarske, sa jedne i Srbije i Grčke sa druge strane i, ne ulazeći u detalje, izbio je Drugi balkanski rat bugarskim iznenadnim napadom na srpsku i grčku vojsku. Pokušaj Rusije da nađe miroljubivo rešenje nije uspeo, pre svega zbog nestrpljenja Bugarske da iskoristi vojničku prednost iznenadnog napada, čemu su kumovali snažni uticaji makedonske VMRO i austrougarski upliv na cara Ferdinanda, nemačkog princa od Koburg-Gote, kao i njegove ne male megalomanske ideje. A u pozadini su bila protivljenja Austrougarske i Italije da se Srbiji dozvoli izlaz na Jadransko more, a Crnoj Gori da zadrži Skadar. U tome su imali i snažnu podršku Nemačke, ali i drugih evropskih sila.

Prvi Svetski rat 1914–1918.

Iskoristivši ubistvo svoga prestolonaslednika Franca Ferdinanda u Sarajevu na Vidovdan, 15/28. juna, podbadana od nabujale imperijalističke Carevine Nemačke, željne preraspodele svetske moći, Austrougarska je 28. jula napala Srbiju i tako započela Veliki rat sa užasnim posledicama.

Još pre objave rata, na obaveštenje regenta Aleksandra o upućenom ultimatumu, ruski Car Nikola II odgovorio je: „...Rusija čini napore da se izbegne prolivanje krvi...Ako ne uspemo uprkos naše najiskrenije želje, neka Vaše Visočanstvo bude uvereno da Rusija ni u kome slučaju neće napustiti Srbiju...“¹³. Tako je i bilo¹³.

U želji da rastereti vojnički pritisak na Srbiju, Rusija mobilizuje 17/30. jula rezerviste u četiri evropska vojna okruga (Moskva, Kijev, Odesa i Kazanj), posle dva dana vrši opštu mobilizaciju suočena sa nemačkim pretnjama, Nemačka joj objavljuje rat 19. jula/1. avgusta, Austrougarska to čini pet dana kasnije (24. jula/6. avgusta). Tako, Rusija se našla u ratu zajedno sa Srbijom protiv Nemačke i Austrougarske^{13, 15, 18, 19}.

Srbija je u ovaj rat ušla još neoporavljena od prethodna dva, baš kao i Rusija od velikih potresa koji su je zadesili početkom veka (izgubljen dalekoistočni rat sa Japanom i revolucija 1905), upravo u vreme kada je otpočetim reformama bila na putu ekonomskog i političkog ozdravljenja i konsolidacije vojske.

Još u samom početku rata ruski generalštab je uspeo da pošalje u Srbiju 120 000 pušaka berdanki, iako je u tome trenutku oružje bilo neophodno i ruskoj vojsci. Pored toga poslato je oko 100 brdskih topova i haubica sa odgovarajućom municijom. Zahvaljujući ovoj dragocenoj pošiljci srpska vojska je bila u stanju da zaustavi prvi austrougarski nalet. Slično se dogodilo i tokom drugog naleta, koji se završio pobedonosnom Kolubarskom bitkom, kada je Rusija poslala velike količine oružja i municije koje je zaplenila tokom borbi u Galiciji. Pored oružja, Rusija je poslala i 200 000 toplih odela i 50 000 kratkih bundi. Sve ove pošiljke slate su Dunavom, konvojima uz oružanu pratnju pod komandom kapetana 1. ranga (kasnije kontraadmirala) Veselkina. Ovaj način snabdevanja Srbije ratnim materijalom i namirnicama trajao je sve do početka neprijateljske ofanzive u jesen 1915. godine, kada je ta veza prekinuta. Poslednji konvoj uspeo je da se probije do Prahova u vreme otpočinjanja neprijateljstava bugarskim napadom na Srbiju uz gubitak jednog broda¹³.

Od kakve je vrednosti ta veza bila za ratni napor Srbije najbolje svedoče pukovnici Živko Pavlovič, pomoćnik vojvode Putnika i Đorđe Bogdanović, glavni intendant srpske vojske: „Srbija je, pored svih ostalih napora i patnji, velikog broja ranjenika i bolesnika imala i velike teškoće oko ishrane svoje vojske, jer je u celoj zemlji vladala velika oskudica u ljudskoj i stočnoj hrani“^{13, 20–22}. Iako je hrane za stoku u zemlji bilo dovoljno, ona se teško dopremala do trupa usled oskudice u sredstvima za prevoz, pa je stoka u velikom broju stradala. Sa ljudskom hranom bilo je i gore, jer brašna u zemlji nije bilo dovoljno, pa je ishrana vojske vršena iz baze u Prahovu na Dunavu, gde je bilo veliko stovarište brašna koje je dopremano iz Rusije i odakle se snabdevala cela srpska vojska. Tu su, takođe, bila i stovarišta oružja i municije dobavljenih na isti način. Ovim putem u Srbiju je poslato i oko 2 500 dobrovoljaca, bivših austrougarskih vojnika zarobljenih na ruskom frontu, a suprotnim pravcem plovili su mnoge savezničke vojne ličnosti i ratni materijal (avionski delovi i drugo) namenjen Rusiji, transportovan najčešće morskim putem iz Marselja do Soluna, a zatim železnicom do Prahova^{13, 20}.

Bugarska, iako zvanično neutralna, sa nezadovoljstvom je posmatrala živi saobraćaj koji je Dunavom išao u oba pravca, ali je bila nemoćna da bilo šta učini, kao što ni Austrougari i Nemci nisu uspeli da vrše diverzije, jer su duž obala Dunava, i u Rumuniji i u Bugarskoj, bili raspoređeni mnogobrojni ruski agenti koji su štitili bezbedan prolaz konvoja^{13, 20}.

Dunavskim putem pored svih gore nabrojanih materijalnih dobara i ljudi u Srbiju su transportovane desetine vagona, čitavi brodovi sanitetskog materijala, lekova i medicinske opreme i to je trajalo sve do samoga kraja^{13, 23, 24}.

Odmah po objavi rata ruska Vlada stavila je na raspolaganje srpskoj Vrhovnoj komandi hirurga dr Sofoterova, a rusko Društvo Crvenog krsta ga je opunomoćilo da ga službeno predstavlja u Srbiji. Uz četiri vagona materijala i opreme stigli su osam milosrdnih sestara (Marija Stepanovna, Atanasija Markovna, Marija Sergejevskaja, Ana Istomina, Pelagija Feodorovna, Tatjana Beliponova, Natalija Berlacekova i Kuova), dva bolničara i drugo osoblje.

Na zahtev srpske vlade poslanik u Petrogradu, dr Miroslav Spaljković, organizuje nekoliko grupa ruskih lekara, medicinara i milosrdnih sestara koje šalje dunavskim putem preko Renija i Prahova u Niš, odakle su raspoređivani po građanskim i vojnim bolnicama.

Prva grupa poslata je već 20. avgusta 1914. U njoj su bili dr Fini F. Ostrovska, dr Samuilo F. Kernes, Crnogorac dr Radul Backović, dr Sigfrid I. Taljnik i dr Vilijams. Druga grupa, u kojoj su bili dr Poljakova i Srbi (verovatno Vuko, student medicine) Bošković⁵ i dr Jovan Popović stiže u Niš 9. septembra 1914. Treća grupa poslata je 1. septembra 1914. U njoj su bili tri lekara (dr Antonjina A. Maksimova, dr Marija Gračova i dr Aleksandar Tarutin), pet studenata medicine (Georgij Jarcev, Antonije Zorbijadis, Rutenberg, Ekaterina Kuevatova, Aleksandar Kuznjecov i Buljubaš) i tri milosrdne sestre (Aleksandra Zuhova, Nadežda Lozinska i Margarita Orlova). Četvrta grupa otputovala je 12. septembra 1914. sa pet lekara (dr Eljka N. Liberman, dr Pasja P. Dajbes, dr Rublja Epštajn, dr Evgenija Karpova, dr Panajot i dr Evdokija Manes) i studentom medicine Aleksandrom Bjelaševskim. Peta grupa otputovala je 3. oktobra 1914. sa sedam lekara, dr Josif Šteker, dr Liba Kozlova, zubar dr Avram Pevzner, dr Ester Lj. Kališ, dr Sigmund Stankević, dr Marija Miheljs i dr Ivan Šipov.

Svojom voljom došli su i stavili se na raspolaganje srpskoj vojsci zubar dr Malahov, dr Roman Ercenberg, dr Elena M. Subžinskaja, dr Boris V. Kac, dr Vitalija Olševska, dr Aron Zageljman i dr med. nauka Jevgenije Konstantinovski, koji je zadržan u Sanitetskom odeljenju Vrhovne komande.

Uz pomoć Gospe Ane Pavlovne Hartvig, supruge umrlog ruskog poslanika u Srbiji, koja je u Rusiji prikupila 100 000 rubalja, bolnički materijal, lekove, bolesničko rublje i posteljenu, ruska misija preuzima u Nišu na upravljanje 1. i 5. rezervnu bolnicu srpske vojske. Taj dobrotorni rad nastavlja supruga novoimenovanog ruskog poslanika u Srbiji knjeginja Trubecka, svojim ličnim prilogom od 100 000 rubalja i osnivanjem Komiteta za pomoć Srbiji, koja u Niš stiže 25. januara/7. februara 1915.

Bolnica, organizovana sredstvima koje je prikupilo Slovensko dobrotorno društvo, sa docentom dr Nikolajem Ivanovičem Sičevim na čelu, stiže u isto vreme i smešta se u Valjevu (kasnije premeštena u Kragujevac). U njoj se nalazio lekarski pomoćnik Safonov i šest milosrdnih sestara (Ksenija Smirnova, Ana Gorbačeva, Ludmila Petrovna, Aleksandra Isidorova, Ekaterina Slehova i Tamara Petrović-Njegoš), sedam bolničara i službeno osoblje.

U nedovršenu zgradu Niške gimnazije smešta se Moskovska hirurška vojna bolnica. Njen šef bio je poznati hirurg dr Sirotkin, a lekari dr Valentina. V. Semjanikova, Srbin dr Arsenije Džuverović i dr Nada V. Marcinkovičeva, koja će, kao epidemiolog, preuzeti nešto kasnije Zaraznu bolnicu smeštenu u koleričnim barakama iz prethodnog rata kod Železničke stanice. U grupi su bili stomatolog dr Jelena Sabeović, apotekar Đorđe Blejević, deset bolničara, tri rendgen-tehničara i drugo osoblje.

Medicinske sestre bile su sve učenice Ženske visoke škole u Moskvi, koje je organizovalo Iversko društvo (Jekaterina Badurlova, Marijana Gorlainova, Jelena Lebeduhova, Sofija Gorbova, Tatjana Nevzorova, Marija Radionova,

Olimpijada Lobanova, Aleksandra Kvjatkovskaja, Tatjana Tolstova, Ljubov Gorceva, Margarita Rojl (umrla 7.3.1915) i Jelisaveta Sundečić).

Moskovska bolnica imala je 200 postelja, a Zarazna 150.

U haosu epidemije pegavca Ruska bolnica kod Železničke stanice izašla je na glas po maloj smrtnosti bolesnika zahvaljujući izvanrednoj nezi i zalaganju osoblja koje je najvećim delom i samo prebolelo bolest, uključujući i dr Marcinković.

Ovoj bolnici u lečenju pegavca ubrzo se pridružila i moderno opremljena bolnica sa 400 postelja koju je opremila Aleksandrina opština br. 3. Na njenom čelu nalazio se docent dr Spaski, a pored njega radilo je sedam lekara i četrdeset sestara.

Posredstvom srpskog poslanstva novembra 1914. u Niš su prispele lekari bakteriolozi dr Ekaterina Morozova i dr Ksenija Davidova, a januara 1915. i četiri mlada lekara dr Lev Tunik, dr Morduh Ciriškij, dr Klinger i dr Zilberšlang.

Pored toga, u Nišu je osnovana i tzv. Rusko-srpska gradska lekarska pomoć smeštena u zgradi osnovne škole kod Saborne crkve u kojoj su neprekidno i danju i noću dežurali i pružali pomoć potpukovnik dr Žarko Trpković i pet mladih lekara i medicinara dobrovoljaca prispelih iz ruskog zarobljeništva (Đorđe Milić, Krsta Grabovački, Milan K. Jovanović, Kosta Živanović i nepoznati), a od Rusa cela dezinfekciona ekipa od 11 članova, kao i ruski lekari iz niških bolnica.

Rusi su, takođe, u Niškoj Banji obrazovali sirotište za nezbrinutu decu, a u manastiru Svete Petke dečiji sanatorijum za tuberkulozu.

Individualno je iz Švajcarske, gde se nalazio u političkom izbeglištvu, došao dr Baraboškin, koga su srpske vlasti poslale u Aleksinac u bolnicu sa 600 ranjenika i tifusara. Premoren od napora, kada se razboleo nije mogao odoleti. U Valjevu, takođe, radila je mlada lekarka dr Sošinska sa grupom milosrdnih sestara, koja se žrtvovala da za vreme prve neprijateljske okupacije Valjeva ostane sa ranjenicima. Sa njome je ostao i dobrovoljac, ruski dak dr Milovan Bašović, Srbin iz plemena Drobnjaka, koji je takođe iz Rusije došao u pomoć početkom rata (kao i za vreme Balkanskih ratova)⁵.

Ne sme se zaboraviti i jedna plemenita žrtva: kao dobrovoljni bolničar u 5. puku 2. poziva poginula je na Gučevu 19. septembra gospođa Darija Aleksandrova Korovkina iz Sankt Peterburga.

Ceo Niš bio je organizaciono podeljen na četiri reona u kome je gore pomenuti komitet organizovao besplatnu medicinsku pomoć, izdavanje lekova i besplatne obroke za najugroženije stanovnike i izbeglice.

Komitet je takođe raspolagao velikim centralnim slagalištem u kome se nalazilo već od kraja 1914. godine preko 50 vagona najraznovrsnijeg sanitetskog materijala, opreme i lekova.

Sve to, uključujući i 12 vagona tek prispele opreme (odeća i posebni šatori za zimske prilike) ostalo je prilikom evakuacije Niša u jesen 1915. godine, dok su se članovi ruskih misija povukli sa srpskom vojskom do obale Jadrana, odakle su evakuisani i kasnije dobrim delom radili u ruskim sanitetskim ustanovama na Solunskom frontu.

Krah srpske odbrane nastupio je posle napada skoro trostruko nadmoćnijih neprijatelja sa tri strane duž granične linije od 1 290 kilometara, koju je bilo nemoguće braniti bez

pomoći. Srbija se sa pravom nadala pomoći Grčke sa kojom je imala sporazum o uzajamnoj pomoći, i saveznika Francuske i Engleske, čije su se trupe iskrcavale u Solunu. Nažalost, Grčka je zakazala, a francusko-engleske trupe zbog oklevanja Engleske nisu ozbiljno ni pokušale da se sa juga probiju u pomoć priklještenoj srpskoj vojsci.

Šta je za to vreme uradila Rusija ?

Zajedno sa zapadnim saveznicima pregovarala je sa Bugarskom, obećavajući joj deo Makedonije na račun Srbije, kako je to prvobitno tajnim aneksom sporazuma o savezništvu 1912. bilo predviđeno, vršeći istovremeno pritisak na srpsku vladu da pristane na tu žrtvu u zamenu za teritorijalne dobitke na drugoj strani, kako bi se Bugarska privolela da pristupi saveznicima ili da bar bude neutralna^{13, 16}.

Zavaravana do poslednjeg trenutka obećanjima Bugarske, Rusija je, kada je postala svesna šta se sprema, učinila dva odlučna poteza.

Prvo, uručila je Bugarskoj 21. septembra/3. oktobra ultimativni zahtev da odustane od napada na Srbiju: „...Rusija, koja je neraskidivo vezana za Bugarsku zbog zbacivanja turskog jarma, ne može stati uz stranu koja se sprema za bratoubilački napad na saveznički slovenski narod... Carski poslanik je ovlašćen da napusti Bugarsku ukoliko se u roku od 24 sata bugarska vlada otvoreno ne okrene protiv neprijatelja Slovenstva i Rusije...“, što, naravno, nije urodilo plodom (sličan ultimatum uručili su i predstavnici Francuske i Velike Britanije). Drugo, ruska Vrhovna komanda je u Besarabiji, na granici sa Rumunijom, grupisala trupe Sedme armije sa osam pešadijskih i dve konjičke divizije koje su preko rumunske teritorije trebalo da izvrše napad na Bugarsku i da tako rasterete srpske trupe. Međutim, susedna Rumunija odbila je da odobri prolaz preko njene teritorije, pa čak nije dozvolila ni da se ruske trupe Dunavom prebace do Ruščuka i tako dođu u pomoć srpskoj vojsci. Tako je ovaj plan propao, kao i zamisao da se te trupe morskim desantom iskrcaju u predelu Varne i Burgasa, jer Rusija nije raspolagala dovoljnim brodskim kapacitetima za takav poduhvat. Uz to, snažni nemački bojni krstaš „Geben“ koji se nalazio u Carigradu, bio je spreman da takav desant napadne i tako ga onemogućiti, imajući u vidu njegovu izrazitu nadmoć nad ruskim flotnim sastavom u Crnom moru.

Tako, Rusiji je preostalo da intervencijama utiče na saveznike u pružanju brze pomoći srpskoj vladi i njenoj vojsci koja se u očajnom stanju nalazila na albanskom primorju čekajući da se saveznici dogovore o njenoj daljoj sudbini. Izložena maltretiranjima italijanskih vojnih vlasti, koje su činile sve da ometu njeno izbavljenje, ona je polako izdisala, smrznuta, gladna i izložena epidemijским bolestima koje su je u tim nehigijenskim ulovima napale. Kao poslednji vapaj izdišućeg, regent Aleksandar je 5/18. decembra iz Skadra uputio lični apel ruskom caru Nikoli II moleći ga za hitnu intervenciju kod saveznika: „...Sa nadom i uverenjem da će se moja vojska na jadranskom primorju snabdeti i reorganizovati... ja sam je preveo ovamo...Ne našavši ovde ništa od onoga što joj treba...ona stoji danas pred najžalosnijim svršetkom. U ovom najtežem trenutku ja se obraćam Vašem Imperatorskom Veličanstvu, u koje sam uvek polagao svoje poslednje nade, s molbom za Vašu visoku intervenciju da bih je /srpsku vojsku/ spasao od sigurne propasti...“ Dana 8/21. decembra car svojeručno odgovara: „Sa

osećanjem duboke uznemirenosti pratio sam prelazak srpske vojske preko Albanije i Crne Gore...Prema mojim naredjenjima, ministar inostranih dela je u više mahova pozivao Saveznike da preduzmu mere...ovi apeli biće ponovljeni i Ja se nadam da će herojskoj vojsci Vašeg Kraljevskog Visočanstva biti omogućeno da napusti San Đovani... Nikolaj“. Oštri pritisak koji je usledio, uključujući i pretnju da bi Rusija u suprotnom mogla da se povuče iz rata sa Nemačkom i Austrougarskom urodio je plodom, te je srpska vojska posle više od dvo-mesečnog boravka na negostoljubivoj albanskoj obali najzad evakuisana, najvećim delom na grčko ostrvo Krf, plativši sa preko 80 000 umrlih, odakle je posle oporavka i reorganizacije prebačena morskim putem u predeo Soluna, gde je u zajednici sa savezničkim trupama obrazovala Solunski front^{13, 25}.

Pored pozadinskih sanitetskih ustanova koje su obrazovali saveznici, od ruskog osoblja obrazovane su dve bolnice u Solunu²⁶. Prva, Bolnica Svetog Georgija, opremljena ličnom donacijom cara Nikole II, kojom je rukovodio dr Sergej Kvintilijanovič Sofoteroj i druga, bolnica organizovana i finansirana od strane knjeginje Nariškin.

U neposrednoj pozadini fronta, u Soroviću, nastavila je sa radom bolnica ruskog društva Crvenog krsta. Njen će tužni kraj decembra 1917. zbog prestanka priliva neophodnih sredstava iz Rusije biti paradigma propasti carske Rusije razdirane građanskim ratom²⁷.

Pored ove, u neposrednoj blizini funkcionisala je Srpsko-ruska poljska bolnica sa mešovitim personalom, krajem 1917. pretvorena u čisto srpsku.

Na levom krilu srpske vojske, u sastavu francuske grupe generala Kordonijea, borile su se sve do duboke jeseni 1917. dve ruske brigade (četiri pešadijska puka). One će, demoralisane, biti povučene sa fronta i kasnije rasformirane sa različitim pojedinačnim sudbinama njihovih vojnika i oficira.

Srpski dobrovoljački korpus u Rusiji 1916–1917

Veliki broj austrougarskih Srba i drugih slovenskih naroda koji su se našli u ruskom zarobljeništvu izražavao je želju da svojim učešćem doprinese pobedonosnom kraju rata i oslobađanju svojih krajeva ispod tudinske vlasti. Još krajem 1914. i tokom 1915. ruske vlasti su takve pojedince u grupe sakupljali u Odesi i potom brodovima Dunavom slali u Srbiju. Taj protok je onemogućen neprijateljskom ofanzivom u jesen 1915. godine^{26, 28, 29}.

Dalja istorija dobro je poznata. Od dobrovoljaca koji su se i dalje slivali u Odesu uz blagoslov cara Nikole II stvorena je Prva srpska dobrovoljačka divizija koja se hrabro, i pretrpevši velike gubitke, borila u Dobrudži protiv bugarsko-nemačkih trupa. Kasnije je obrazovana i Druga divizija (obe su činile Srpski dobrovoljački korpus, kasnije nazvan Dobrovoljački korpus Srba, Hrvata i Slovenaca, u kome su veliku većinu činili Srbi, dok je oficirski sastav ostao mešoviti^{26, 28, 30, 31}).

Celokupno snabdevanje, počev od uniformi, preko ishrane i naoružanja preuzela je na sebe ruska vlada. I preko toga, ona je svojim kadrovima popunjavala pojedine službe koje su bile deficitarne, dodeljujući divizijama svoje artiljerijske i konjičke jedinice. Finansiranje personalnih izdataka bilo je rešeno posebnim sporazumom obe vlade^{8, 26}.

To se odnosilo i na sanitet. Celokupna oprema poljskih bolnica i drugih sanitetskih jedinica bila je ruska, dezinfekcioni odredi kadrovski u celini ruski, a ruskim lekarima, feldšerima, apotekarima i bolničarima bili su dopunjeni nedostajući kadrovi. To se naročito odnosilo na kadrovske popune u Drugoj diviziji^{8, 26}.

Svi ranjenici lečeni su u ruskim pozadinskim bolnicama^{26, 29}.

Najveći deo korpusa od oko 18 000 vojnika i oficira, kada su u jesen u Rusiji počeli revolucionarni događaji, prebačen je u nekoliko ešalona morskim putem na Solunski front gde je, raspoređen u proredene srpske divizije, uzeo učešća u oslobođenju buduće države. Deo korpusa iz brojnog Dopunskog bataljona zadržali su Saveznici na severu Rusije (Arhangelsk, Kandalakša) radi čuvanja lučkih postrojenja i održavanja reda, pri čemu je bio uvučen i u borbe sa revolucionarnim jedinicama^{26, 29, 30}.

Sa srpskim dobrovoljcima došli su i pojedini ruski oficiri koji su se sa njima borili u redovima divizije, među njima i nekoliko lekara (dr Aleksej Šepelj, dr Polivec, dr Roman Strutinski, dr Konstantin N. Kržiškovski)^{31–35}.

Smrću cara Nikole II Romanova i njegove porodice (i lične pratnje u kojoj je bio i profesor dr Botkin) završeno je jedno veliko istorijsko poglavlje u kome je ruski narod uvek, a njegove zvanične vlasti povremeno, pružao moralnu, materijalnu i ljudsku pomoć, posebno medicinsku, svome bratskom srpskom narodu u njegovoj tegobnoj i krvavoj borbi za samoodržanje i slobodu. Po našem ličnom uverenju, najveću naklonost srpskom narodu pokazao je poslednji ruski car Nikola II uvodeći svoju krhku državu još u toku zamašnih društvenopolitičkih i ekonomsko-privrednih i vojnih reformi u rat da bi jednu malu, bratsku, slovensku zemlju zaštitio od nadmoćnijeg napadača, na čemu mu, srpski narod treba da bude večno zahvalan.

L I T E R A T U R A

1. *Ramband M. A.* Histoire de la Russie. Paris; 1880. (French)
2. History of the Serbian people. Tom 5–1. Beograd: Srpska književna zadruga; 1981. (Serbian)
3. History of the Serbian people. Tom 6–1. Beograd: Srpska književna zadruga; 1983. (Serbian)
4. *Sofotero V. SK.* Surgical reminiscences on behalf of 50 Anniversary of Serbian-Turkish 1876 war. Beograd: Srpski arhiv; 1926. p. 604–27. (Serbian)
5. *Nedok A. S.* Personal history of the Serbian medical corps 1826–1918. (unpublished data).
6. *Đorđević V.* History of the Serbian medical corps. Beograd: Kraljevska državna štamparija; 1893. V. 2–1. (Serbian)
7. *Đorđević V.* Medical corps of the Morava–Timok Army 1876. Novi Sad: Javor; 1884. p. 966–1071. (Serbian)
8. *Stanojević V.* History of the Serbian medical corps and our war medical experiences. Beograd: Vojnoizdavački i novinski centar; 1993. (Serbian)
9. *Popović V. S.* The work of Russian hospitals during Serbian-Turkish 1876. war. Beograd: Vojnosanitetski glasnik; 1940. p. 166–70. (Serbian)
10. *Antić V. M., Vuković Ž.* Military medical corps during First Serbian-Turkish war in 1876. Beograd: Vojnosanitetski pregled 2007; 64(9): 639–46. (Serbian)
11. *Belić V. J.* The wars of Serbian people 1788–1918. Beograd: Geca Kon; 1937. (Serbian)
12. *Đorđević V.* History of the Serbian medical corps. Beograd: Kraljevska državna štamparija; 1880. V. 3. (Serbian)
13. *Trubetsky Prince G. N.* The war in Balkan 1914–17. and Russian diplomacy. Beograd: Prosveta; 1994. (Serbian)
14. *Sturzenegger C.* Serbian and International Red Cross during the Balkan wars. Zuerich: Art Inst Orrel Fuessli; 1914. (German)
15. *Mitrović A.* The breach on Balkan and Serbia 1908–18. Beograd: Nolit; 1981. (Serbian)
16. *Stojanović V.* Serbia 1908–18. Beograd: Srpska književna zadruga; 1995. (Serbian)
17. Russian red cross delegation near the east-army. Sofotero V. SK handwritten letter. Beograd: Vojnoistorijski institut, Arhiv; 1917. (Serbian)
18. *Mitrović A.* Serbia in the First world war. Beograd: Stubovi kulture; 2004. (Serbian)
19. *Popović D.* The struggle for national unification 1908–14. Beograd: Geca Kon; 1937. (Serbian)
20. Serbia in the 1915. Beograd: Institute for history. Collection of works. Book 4. 1985. (Serbian)
21. *Pavlović Ž.* The war of Serbia against Austro-Hungary, Germany and Bulgaria in 1915. Beograd: Naučno delo; 1968. (Serbian)
22. *Bogdanović Đ.* The retreat of Serbian army to the Littoral and formation of the intendant base in Durazzo and Scutary in 1915. Zagreb: 1927. (Serbian)
23. *Stanković Đ.* Foreign volunteers in the Serbian army in 1914. Beograd: Dobrovoljački glasnik; 2005. p. 44–54. (Serbian)
24. *Kočič M.* Foreign medical missions in Serbia 1914–15. In: Valjevo hospital 1914–15. Valjevo: Srpsko lekarsko društvo; podružnica Valjevo. 1992. p. 47–68. (Serbian)
25. *Nedok A. S.* The retreat of Serbian army to the Albanian coast and her evacuation to the island of Corfou in 1915–16. Work of army medical corps. Beograd: AMD system; 2006. (Serbian)
26. *Nedok A. S., Dimitrijević B.* editors. Serbian medical corps in 1916. Beograd: Akademija medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva; 2007. (Serbian)
27. *Sofotero V. SK.* A letter of the friend (handwritten). Beograd: Srpsko lekarsko društvo, Arhiv.
28. *Popović N.* Serbia and Russia 1914–18. Beograd: Institut za savremenu istoriju; 1977. (Serbian)
29. *Turk E., Jeras J., Paulin R.* Volunteers, makers of Yugoslavia. Ljubljana: Savez ratnih dobrovoljaca Kraljevine Jugoslavije; 1936. (Slovenian)
30. *Popović N.* Yugoslav volunteers in Russia 1914–18. Beograd: Udruženje dobrovoljaca 1914–18; 1977. (Serbian)
31. Serbian volunteer corps in Russia. Beograd: Vojnoistorijski institut; Arhiv. (Serbian and Russian)
32. Supreme command, medical department. List of newly enlisted doctors and medical students. Beograd: Vojnoistorijski institut; Arhiv. (Serbian)
33. Serbia in the 1916. Beograd: Institute for history. Collection of works. Book 5. 1986. (Serbian)
34. Supreme command, medical department. The book of doctors and medical students 1916–19. Beograd: Vojnoistorijski institut; Arhiv. (Serbian)
35. *Vuković Ž.* Allied medical missions in Serbia. Beograd: Plato; 2004. (Serbian)

Rad primljen 12. III 2009.



NEUROMUSKULARNA SINAPSA

Autor: Slobodan Dragić

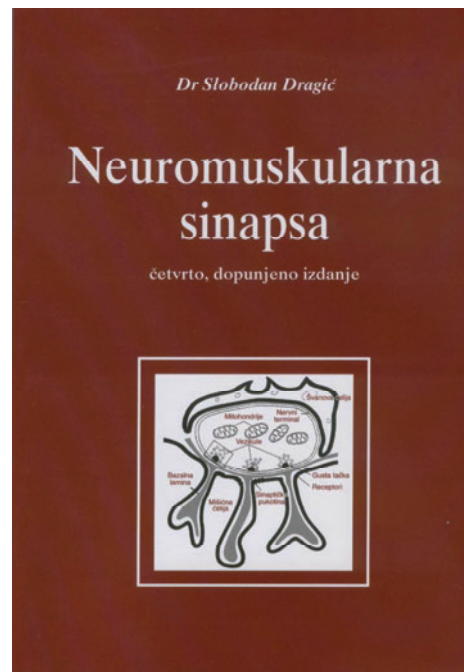
Recenzenti:

Sreten Pavlović, Aco Jovičić i Bogdan Bošković

Četvrto dopunjeno izdanje

Suizdvač: "DIS PUBLIC" d.o.o.

Beograd, 2009



Monografija sadrži 293 stranice, 66 slika i 416 podataka citirane literature. Podeljena je na tri glavna poglavlja: fiziologija neuromuskularne (n-m) sinapse, farmakologija n-m sinapse i oboljenja na nivou n-m sinapse i 40 podpoglavlja. Pri tome, jedno od podpoglavlja posvećeno je i rezultatima vlastitih istraživanja autora kojima je ustanovio da neki preparati benzilpenicilina dozno-zavisno smanjuju oslobađanje acetilholina (ACh) sa završetaka motoneurona preparacije n. frenikus-dijafragma pacova.

N-m sinapsa veoma je atraktivno područje ne samo u fiziologiji i farmakologiji, već i u anesteziologiji i neurologiji. Istovremeno, to je i model na kome su postignuta značajna svetska otkrića u medicini, što je i bilo predmet uvodnog dela koji se odnosi na **istorijat n-m sinapse**. Tako je npr. Claude Bernard još 1857. godine ustanovio da u suštini prenosa ekscitacije sa nerva na mišić leži neki hemijski proces i da se on dešava u regionu završne motorne ploče. Tek dosta kasnije (1936), Dale, Brown i Feldberg ustanovili su da je transmitter na nivou n-m sinapse ACh. Iako je to bilo nepo- bitno utvrđeno, neko vreme vodile su se rasprave o tome da li je transmisija impulsa sa nerva na mišić električni ili hemijski fenomen, pri čemu je ovaj drugi koncept konačno i preovladao. To bi se verovatno desilo i mnogo ranije, da se čuveni svetski fiziolog i Nobelovac Eccles nije dugo vreme-

na opirao priznavanju hemijske transmisije. Ušlo se zatim u period izvanrednih i brzih dostignuća u fiziologiji, farmakologiji i patologiji n-m sinapse, što je i predmet ove monografije.

U okviru **fiziološkog dela**, izneti su detaljni podaci o istorijatu i strukturi n-m sinapse, o ACh kao neurotransmiteru, o nikotinskom receptoru za koji se on na postsinaptičkoj membrani veže, i o acetilholinesterazi (AChE) koja ga u sinaptičkom prostoru razgrađuje. U međuvremenu, otkrivene su ne samo strukture nikotinskog receptora i AChE, već su izolovani i njihovi geni. Izneti su i detaljni podaci o ACh: sinteza iz holina i acetyl-CoA putem holinacetyltransferaze, deponovanje u vezikule, transport do presinaptičke membrane neurona, zatim uloga više jona u njegovom kvantnom oslobađanju, kao i uloga jonskih kanala koji se nalaze u sastavu nikotinskog receptora subsinaptičkog regiona. Ti kanali nisu voltažno-senzitivni; mogu biti stimulisani samo ACh-om kao prirodnim transmitterom.

U odnosu na **farmakologiju**, prikazano je dejstvo supstancija koje deluju presinaptički, kao što je to npr. hemiholinijum 3 (HC-3) koji inhibira aktivni transport holina do mesta sinteze ACh u neuronu, sve do pražnjenja njegovih depoa. Posebna pažnja u monografiji posvećena je botulinum toksinu A, najjačem do sada poznatom prirodnom otrovu.

Njegov mehanizam dejstva na nivou presinapse danas je u potpunosti razjašnjen. Snažna blokada oslobađanja ACh sa presinaptičkog motoneurona koristi se danas u terapiji više od 10 raznih neuromišićnih oboljenja, u uklanjanju bora u kozmetici, suzbijanju sijaloreje, kao i u terapiji gojaznosti. Opisano je i dejstvo drugih prirodnih neurotoksina na nivou n-m sinapse (tetradotoksin, otrov pauka crna udovica, agatoksin i tetanus toksin). Detaljno su obrađeni i nedepolarizujući i depolarizujući n-m blokatori, što je od značaja u anestezijologiji, kao i mehanizmi dejstva, toksičnost i terapija trovanja organofosfornim inhibitorima holinesteraze (insekticidi, nervni bojni otrovi) na molekularno-biohemijskom nivou.

Od **neuroloških oboljenja** na nivou n-m sinapse, detaljno su prikazani patofiziologija i farmakoterapija *miastenije gravis*, Lambert-Eaton-ovog sindroma i *diabetes mellitusa*. Neka od njih nisu tako raširena, kao npr. *miastenija gravis*, ali je terapija kod nje i danas multikomponentna, dugotrajna i još nedovoljno uspešna. Kada je u pitanju *diabetes mellitus*, on je relativno dosta rašireno oboljenje, a prateća neuropatija pogađa ne samo senzorni, već i motorni i autonomni nervni sistem. Mada je senzorna dijabetesna neuropatija najčešća i predstavlja veliki problem za obolelog, poslednjih godina pojavljuju se izveštaji o sve većoj učestalosti motornih simptoma.

Pred čitaocem je monografija pisana veoma jasno i na visokom stručnom nivou. Obzirom na veliki broj referenci (416), monografiju mogu da koriste ne samo studenti medicine, kojima je prvenstveno i namenjena, već i istraživači iz oblasti neurofiziologije i neurofarmakologije. Ona takođe može da bude veoma korisna i anesteziolozima koji se u svom svakodnevnom radu susreću sa lekovima koji deluju na n-m sinapsu, neurolozima u čiji pak domen spadaju oboljenja na tom nivou, kao i endokrinolozima zbog dijabetesne neuropatije, koja spada i u domen neurologa. Naravno, lista potencijalnih korisnika ove monografije nije time konačno i iscrpljena. Naime, ona može da bude od koristi i nastavnicima fiziologije i farmakologije na univerzitetu, jer donosi veliki broj slika koje su veoma pogodno za ilustraciju n-m sinapse i dejstva lekova na tom nivou. Isto tako, mogu je koristiti i lekari iz drugih oblasti medicine koji su motivisani da se informišu o današnjem stanju u ovoj oblasti.

Zadovoljstvo potpisnika ovog prikaza još je veće, jer je autor monografije u VMA 1989. godine odbranio doktorsku disertaciju iz oblasti neurofiziologije, kojom se u daljem toku kontinuirano bavio, postavši i profesor univerziteta.

Bogdan Bošković



Prim. dr Žarko Vuković (1930–2009)

Pre tri meseca iz redova Srpskog lekarskog društva otišao je zauvek prim. dr Žarko Vuković, ličnost velike inspiracije čije će delo tek biti predmet ocenjivanja i vrednovanja. Za Vukovića se može reći da je bio lekar koji je „lečio istoriju“. U sklopu tog duhovitog razmišljanja, valja istaći da u istoriji medicine, kojom se bavio bezmalo pedeset godina prim. dr Žarko Vuković, predstavlja ne samo značajno ime već i jedan novi pravac.



Ličnost Vukovićeva, bila je jedinstvena i originalna. Vuković je bio najmlađi delegat na godišnjoj skupštini SLD 1957, predstavljajući Kragujevačku podružnicu. Od tada pa do svoje smrti, prim. Vuković bio je rasni i strasni poklonik Srpskog lekarskog društva, njegov delatnik i tvorac novih ideja, pri tome ne zapostavljajući izvorna načela Društva.

Za upoznavanje ličnosti i rada dr Žarka Vukovića potrebno je osvrnuti se na njegov životni put. Rođen je 1930. godine u učiteljskoj porodici u Sirigu (Novi Sad), gde je završio osnovnu školu. Porodica odlazi u izbeglištvo (proterana od Mađara) 1941. i posle kratkog boravka u Hercegovini, najzad pronalazi mir u Kragujevcu. Ali, ne zadugo. Tragedija kragujevačkog oktobra nije zaobišla ni Vukoviće. Nemci streljaju najstarijeg brata Slavka. U Kragujevcu završava gimnaziju, a Medicinski fakultet u Beogradu 1956. Lekarsku karijeru započinje u Kragujevcu kao upravnik jedne od najvažnijih i najvećih ondašnjih zdravstvenih stanica. Zatim, odlazi u Beograd, a potom nekoliko godina boravi u

Libiji (Tripoli) baveći se opštom hirurgijom i traumatologijom. Po povratku u zemlju, radi na epidemiologiji hroničnih bolesti (hipertenzija, srčane bolesti) i zaštiti ostarelog stanovništva kao šef Službe za gerontologiju nekadašnjeg Saveznog zavoda za zdravstvenu zaštitu. Specijalizirao je socijalnu medicinu.

Dobitnik je najveće nagrade koju dodeljuje Srpsko lekarsko društvo – nagrade „Veliki pečat.“ Prošle godine je izabran za počasnog člana Akademije medicinskih nauka SLD, što je dočekao sa velikom čašću i ponosom, iako već teško bolestan.

Povodom 130 godina osnivanja SLD, prim. dr Žarko Vuković napisao je i objavio monografiju pod nazivom „Srpsko lekarsko društvo 1872–2002“ („Istoriografija zdravstvene zaštite – prilozi za istoriju“). Nesumnjivo, dr Vuković ovim delom svrstao je sebe u jednog od najznačajnijih istraživača prošlosti SLD, što samo po sebi dovoljno kazuje.

Blage naravi, toplih i izražajnih očiju, dobrotom koja je iz njih zračila, tih u privatnom životu, Vuković je, nasuprot tome, bio više nego oštar borac i hrabar radnik za naučnu istinu u istoriji medicine. Strastveni istraživač istorijske građe, uveo je moderan pristup istoriji medicine kao nauci kod nas, uz prisutnost jednog kritičkog duha u ocenjivanju događaja i ličnosti iz naše medicinske prošlosti. Otkrio je puno neobrađenih događaja, istorijskih činjenica i značajnih ličnosti za srpsku medicinu. Pišući o mnogim ličnostima, civilnim i vojnim lekarima, zdravstvenim radnicima, profesorima Medicinskog fakulteta, razbio je mnoge tabue koji su o njima do tada vladali, podvrgao je kritici razne lažne veličine, pojedine od njih vratio na pravo mesto, bilo da su bile potcunjene ili precenjene. Za mnoge istoričare medicine zastarelih i konzervativnih shvatanja Vuković je bio i ostao jeretik, baš zbog svoje evropske i moderne orijentacije. Oduvek se držao one Volterove misli: „Živima dugujemo obzire, mrtvima samo istinu“ (Laza Lazarević, Vladan Đorđević, Zmaj, Batut, Mihajlo Marković, Draga Ljočić, Vojislav Subbotić, Mihailo Petrović, Đorđe Joannović...). Mnoge događaje iz istorije medicine gledao je kroz sasvim drugu prizmu od ostalih istraživača, dajući im svoj originalni realni, ali i lični pečat (osnivanje Medicinskog fakulteta u Beogradu, Prvi kongres

srpskih lekara i prirodnjaka, glavni godišnji skupovi Srpskog lekarskog društva, počeci kancerološke zaštite u Srbiji itd).

Vuković je objavio niz istorijskih radova i knjigu, „Savezničke medicinske misije u Srbiji – 1915.“ u izdanju „Platoa“ (2004), a povodom 90 godina od tragičnog stradanja srpskoga naroda, posvećene njegovim milionskim žrtvama. Nesumnjivo, nezamenljiva građa za istoriju srpskog naroda, do tada vrlo često prečutkivana i donekle zaboravljena. U njegovim istorijskim raspravama, ako se njegov istraživački rad u istoriji medicine može tako okarakterisati, a bile su potpuno analitičke, dokazi, dokumenti – bili su glavna stvar, ne zaključci i osvrti.

Do kraja života, on je vodio borbu, borbu za istorijsku istinu i ta se borba sa uspehom završila. Vuković je uspeo da se širom Srbije obnove stara ili podignu nova spomen-obeležja posvećena onim događajima i onim ličnostima kojima je on godinama fasciniran. Inicijativom dr Vukovića obnovljena je spomen-česma dr Elsi Inglis u Mladenovcu, kraj izvora „Slatina“ u Vrnjačkoj Banji, obnovljen i zaštićen spomenik dr Elizabeti Ros i dvema medicinskim sestrama umrlim od pegavca u Kragujevcu, vraćene ili obnovljene ploče na jednoj od zgrada Železničke bolnice u Beogradu, Dečjoj bolnici u Sremskoj Kamenici kraj Novoga Sada, podignut spomenik jedinici „Amerika“ škotskih ženskih bolnica i glavnoj lekarki Izabel Emsli Haton i umrloj medicinskoj sestri Agnes Erl ispred zgrade Doma zdravlja u Vrnju....Postavljene su dve spomen-ploče na zgradu SLD, posvećene kanadskim i australijskim medicinskim misijama u Srbiji tokom Prvog svetskog rata, ustanovljena Plaketa i Povelja „Dr Elsi Inglis – amica serborum certissima“ koju deljuje SLD. Povelja i plaketa namenjene su onima koji su

pružali podršku našem Društvu u obeležavanju zajedničke istorije Srbije i savezničkih zemalja.

Bezmalobeset godina dr Žarko Vuković bio je glavni urednik „Lekara“, koji je uređivao sa sebi svojstvenim entuzijazmom i istrajnošću, ne pokleknuvši ni pred besparicom, ni pred teškoćama različite vrste.

Prim. Vuković bio je izuzetno radan čovek, donekle i asketa. Bez strasti u dnevnom životu, njegova jedina strast bilo je čitanje i rad, pisanje i istraživanje. Nije uživao u hrani ni u piću u onom našem balkanskom i srpskom smislu, jedino zadovoljstvo nalazio je u radu i porodici, svojoj unučadi.

„Starost je brodolom“, pisao je De Gol. De Gola Vuković je demantovao svojom nepresušnom energijom, svojim optimizmom kojom je zračio i u najtežim životnim okolnostima, kada je teško bolestan i u godinama za poštovanje napisao „Knjigu o starosti“, koja je izašla iz štampe neposredno pred njegovu smrt.

On je pripadao Srpskom lekarskom društvu, medicini, istoriji medicine, i na kraju, zašto to ne reći, i svome narodu. Sve što je činio, činio je za svoj narod, ne samo za svoju porodicu i sebe lično.

Ispraćen na večni počinak uz zvuke škotske muzike, jer je za Škotsku kao zemlju bio izuzetno vezan kroz izučavanje pokreta Bolnica žena Škotske i zbog dr Elsi Inglis, osnivačem tog pokreta, čijom je humanom ličnošću bio ushićen i fasciniran celoga života, neka mu epitaf, umesto na grobu, bude ovde u „Vojnosanitetskom pregledu“, od strane prijatelja i poštovalaca njegovog dela, koji ga nisu zaboravili i koji su mu zahvalni!

Dr Vukašin M. Antić

UPUTSTVO AUTORIMA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Priprema rada

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

1. Naslovna strana

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

b) Ispisuju se puna imena i prezimena autora.

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

2. Apstrakt i ključne reči

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

3. Tekst članka

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

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

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

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

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

Literatura

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

Primeri oblika referenci:

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

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

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

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

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

Tabele

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

Ilustracije

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

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

Skraćenice i simboli

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

Detaljno uputstvo može se dobiti u redakciji.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

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

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

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

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

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

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

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

Preparation of manuscript

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

1. Title page

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

2. Abstract and key words

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

3. Text

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

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

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

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

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

References

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

Examples of references:

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

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

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

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

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

Tables

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

Illustrations

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

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

Abbreviations and symbols

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



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

Časopis „Vojnosanitetski pregled“ izlazi godišnje u 12 brojeva. Godišnja pretplata za 2009. godinu iznosi: 4 000 dinara za građane Srbije, 8 000 dinara za ustanove iz Srbije i 150 € za strane državljanke i ustanove. Sredstva se uplaćuju na tekući račun Vojnomedicinske akademije Beograd kod Uprave za javna plaćanja u Beogradu broj: **840-941621-02 VMA (za Vojnosanitetski pregled ili za VSP), PIB 102116082 ili na devizni račun kod Narodne banke broj: 54104-oznaka valute-549**. Uplatnicu (dokaz o uplati) dostaviti lično ili poštom (pismom, faksom, *e-mail*-om). Za zaposlene u MO i Vojsci Srbije moguća je i pretplata u 12 mesečnih rata putem trajnog naloga, tj. „odbijanjem od plate“. Popunjen obrazac poslati na adresu VSP-a.

PRIJAVA ZA PRETPLATU NA ČASOPIS „VOJNOSANITETSKI PREGLED“

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



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

Časopis „Vojnosanitetski pregled“ izlazi godišnje u 12 brojeva. Godišnja pretplata za 2009. godinu iznosi: 4 000 dinara za građane Srbije, 8 000 dinara za ustanove iz Srbije i 150 € za strane državljanke i ustanove. Sredstva se uplaćuju na tekući račun Vojnomedicinske akademije Beograd kod Uprave za javna plaćanja u Beogradu broj: **840-941621-02 VMA (za Vojnosanitetski pregled ili za VSP), PIB 102116082 ili na devizni račun kod Narodne banke broj: 54104-oznaka valute-549**. Uplatnicu (dokaz o uplati) dostaviti lično ili poštom (pismom, faksom, *e-mail*-om). Za zaposlene u MO i Vojsci Srbije moguća je i pretplata u 12 mesečnih rata putem trajnog naloga, tj. „odbijanjem od plate“. Popunjen obrazac poslati na adresu VSP-a.

PRIJAVA ZA PRETPLATU NA ČASOPIS „VOJNOSANITETSKI PREGLED“

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

