

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: vmavsp@hotmail.com (главни и одговорни уредник) и vmainil@EUnet.rs (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 Čuk**, 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: vmavsp@hotmail.com and vmainil@EUnet.rs

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

UVODNIK / EDITORIAL

Ranko Raičević

Moždani udar – epidemija koja traje

Stroke – a continuing epidemic 777

ORIGINALNI ČLANCI / ORIGINAL ARTICLES

Aleksandar Z. Aleksić, Željka P. Aleksić, Vladimir M. Mitov, Miljan J. Jović

Pouzdanost određivanja nivoa antitela za TSH receptore za dijagnozu i prognozu autoimunskog hipertireoidizma

Reliability of the thyroid stimulating hormone receptor antibodies level determination in diagnosing and prognosing of immunogenic hyperthyroidism 779

Paraskevi Papaioannidou, Vassilios Nitsas, Vassiliki Mirtsou-Fidani

Hydrolysis of cefazolin by enzymes produced by *Pseudomonas aeruginosa* after exposure to ceftazidime *in vitro*

Hidroliza cefazolina pomoću enzima proizvedenih od strane *Pseudomonas aeruginosa* posle *in vitro* izlaganja ceftazidimu 785

Maja Jovanović, Ljiljana Konstantinović, Velimir Kostić, Miodrag Vrbić, Lidija Popović

Efikasnost kombinovane terapije peginterferonom alfa-2a i ribavirinom kod intravenskih korisnika opijatnih sredstava sa hroničnim hepatitisom C

Efficiency of a combined peginterferon alpha-2a and ribavirin therapy in intravenous opiate substances abusers with chronic hepatitis C 791

Vesna Škodrić Trifunović, Branislav S. Gvozdenović, Dragana Jovanović, Dušan Djurić, Miodrag Žunić

Povezanost pušenja cigareta i plućne tuberkuloze

Association between tobacco smoking and pulmonary tuberculosis 797

Jelena Nikolić, Zlata Janjić

Specifičnosti poljoprivrednog traumatizma šake

Specificities of hand trauma in agriculture 802

Ksenija Bošković, Snežana Todorović-Tomašević, Nada Naumović, Mirko Grajić, Aleksandar Knežević

The quality of life of lumbar radiculopathy patients under conservative treatment

Kvalitet života konzervativno lečenih bolesnika sa lumbalnom radikulopatijom 807

Marija Polovina, Tatjana Potpara, Vojislav Giga, Miodrag Ostojić

Značajna heterogenost vremena nastanka vazodilatacije zavisne od endotela kod zdravih osoba sa i bez koronarnih faktora rizika

Significance of heterogeneity in endothel-dependent vasodilatation occurrence in healthy individuals with or without coronary risk factors 813

AKTUELNE TEME / CURRENT TOPICS

Zoran Lazić, Marija Bubalo, Aleksandra Petković-Ćurčin, Miloš Duka, Branko Mihajlović

Terapijska primena plazme bogate trombocitima u oralnoj hirurgiji

Therapeutic use of platelet-rich plasma in oral surgery 821

SEMINAR PRAKTIČNOG LEKARA / PRACTICAL ADVICE FOR PHYSICIANS

*Borisav Janković, Predrag Minić, Sijetlana Maglajlić-Djukić, Niveska Prekajski***Preporuke za prevenciju infekcije respiratornim sincicijalnim virusom u visokorizičnim grupama dece**

Recommendations for the prevention of respiratory syncytial virus in high-risk pediatric groups..... 827

KAZUISTIKA / CASE REPORTS

*Neđo Čutura, Vesna Soldo***Prevremeni porođaj bolesnice sa malignim tumorom u frontalnom režnju mozga**

Preterm delivery in patient with frontal lobe brain tumor 830

*Dragan Mikić, Miodrag Jevtić, Gordana Arsić-Komljenović, Elizabeta Ristanović, Nebojša Stanković, Goran Sjeničić, Snežana Janićijević-Hudomal***Nemogućnost tretmana inoperabilne multicistične ehinokokoze jetre zbog neželjenih reakcija na antihelminetike**

Impossibility of the treatment of inoperable liver multicystic echinococcosis due to adverse reaction to antihelminetics 833

*Nenad Nedeljković, Branislav Glišić, Evgenija Marković, Ivana Šćepan, Zorana Stamenković***Ortodontska terapija kod bolesnice sa malokluzijom klase II odeljenja 2 i završenim rastom pomoću Herbst aparata**

Orthodontic treatment of nongrowing patient with Class II Division 2 malocclusion by Herbst appliance..... 840

ISTORIJA MEDICINE / HISTORY OF MEDICINE

*Igor Meljnikov, Branka Radojčić, Slobodan Grebeldinger, Biljana Lučić-Prostran, Nikola Radojčić***Istorijat hirurškog lečenja apendicitisa**

A history of appendicitis surgical treatment..... 845

PISMO UREDNIKU / LETTER TO THE EDITOR

*Novica Bojanić, Nebojša Djenić, Vladmila Bojanić***Malo poznate interakcije – interakcije mineralnih ulja i lekova sa lateksom**

Poorly-known interactions – interactions of mineral oils and drugs with latex 851

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS 853



Svetski Dan borbe protiv moždanog udara, koji se obeležava 29. oktobra svake godine, prilika je da se svi zajedno podsetimo šta treba uraditi da bismo mogli reći: „Moždani udar je katastrofa koja se može i sprečiti i lečiti!“ (vidi Uvodnik)

The World Stroke Day, marked on the 29th October each year, is an opportunity for all of us to think what we should do before we could say: “Stroke is a catastrophe that could be both prevented and treated!” (see Editorial)



Moždani udar – epidemija koja traje

Stroke – a continuing epidemic

Ranko Raičević

Vojnomedicinska akademija, Klinika za neurologiju, Beograd, Srbija

Polazeći od činjenice da ljudi rado veruju u ono što vole, tako i neurolozi misle da će razumevanjem večnog pitanja - kako funkcioniše mozak, biti u stanju da ponude mnoge odgovore na pitanja o funkcionisanju organizma kao celine. Ovo proizilazi iz shvatanja važnosti uloge centralnog nervnog sistema u regulaciji svih izvršnih funkcija drugih organiskih sistema. Tome u prilog ide i akcija vlade Sjedinjenih Američkih Država da poslednju dekadu dvadesetog veka proglasi dekadom mozga. Neurologija je prošla period od deprimirajućeg optimizma do najvijabilnije grane savremene medicine. U središtu interesovanja neurologije tada, sada i ubuduće, iz nebrojenih razloga stoje vaskularne bolesti mozga ili, drugačije rečeno, moždani udar.

Vaskularne bolesti mozga u ogromnoj većini zemalja sveta predstavljaju treći vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta, a po troškovima lečenja spadaju u sam vrh izdvajanja za zdravstvenu zaštitu. Kada govorimo o našoj sredini ovi podaci su još sumorniji i dramatičniji. Naime, moždani udar prvi je uzrok smrtnog ishoda u populaciji žena u bolničkim sredinama, a drugi vodeći uzrok smrti kod muškaraca. U ovom entitetu kod preko 80% bolesnika radi se o ishemijskom moždanom udaru, dok ostalih 20% bolesnika doživi hemoragijski moždani udar. Prema većini studija posvećenih ovom problemu, kod jedne trećine bolesnika ishemijska bolest mozga ispoljava se sindromom tranzitorne ishemijske moždanog parenhima.

Gde smo sada?

Epidemiološka istraživanja jasno osvetljavaju sumornu sadašnjost u pogledu učestalosti moždanog udara i njegovih posledica za sveukupno zdravlje (somatsko, socijalno, psihičko): prevalencija 518 na 100 000; javlja se kod 75% osoba starijih od 65 godina; predstavlja 12–14% uzroka smrti; 33% bolesnika sa moždanim udarom umre u prvoj godini; 22% njih zahteva tuđu pomoć, a 20% trajni smeštaj u stacionarne ustanove. Ne manje značajan je i ogroman uticaj moždanog udara na resurse svake društvene zajednice u ljudskom i materijalnom smislu. Šta se može učiniti? Može se istrajno

raditi na formiranju i primeni višeznačnog preventivnog terapijskog programa koji podrazumeva primenu medikamentata, ali i promenu načina života i razmišljanja. Zato na pitanje šta je moždani udar, fenomenološki i suštinski možemo da odgovorimo da je moždani udar oboljenje ogromne učestalosti, značajnog kapaciteta letalnog ishoda i ogromnog rizika od trajne onesposobljenosti. Međutim, moždani udar se može sprečiti, ali i lečiti!

Šta je učinjeno?

Ceneći baš epidemiološke pokazatelje, Radna grupa za izradu Nacionalnog vodiča za akutni ishemijski moždani udar (rukovodilac prof. dr Nadežda Šternić) u saradnji sa Ministarstvom zdravlja, u novembru 2004. godine izradila je i predstavila prvi vodič za ovu problematiku u širim regionalnim okvirima.

Uz ogromni entuzijazam Urgentne neurologije Instituta za neurologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu, u februaru 2006. počela je primena trombolitičke terapije u lečenju akutnog ishemijskog moždanog udara i formiranje mreže centara-jedinica za moždani udar.

U nekoliko centara u Srbiji rade se kompilovane neurovaskularne procedure u sklopu terapije i ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara.

Šta treba činiti?

Ovo pitanje ili bolje reći pitanja nisu adresirana samo na neurologiju, pa čak ni medicinu, uopšte. Ona bi trebalo da budu postavljena i razmatrana, dakako, pre svega u domenu nerurološke službe, ali i ukupne medicinske javnosti. Međutim, ona bi trebalo da budu postavljena i razmatrana u okviru društvene zajednice, lokalnih samouprava, državnih organa i organizacija. Ovo pitanje-pitanja jesu i trebalo bi da budu stalno postavljena u skupštinskim odborima i ministarstvima, trebalo bi da ih postavljaju novinari, nevladine organizacije, a o moždanom udaru raspravljati i u okvirima verskih zajednica. Pitanje moždanog udara nije samo pita-

nje odnosa lekar-bolesnik, nego i odnosa lekar-bolesnik-zajednica. Ovo je pitanje za svaki dan, za svakog čoveka. Tako, najbolje ćemo pomoći u sprečavanju nastanka moždanog udara. Tako, najbolje ćemo uticati na smanjenje njegovih različitih i raznovrsnih komplikacija. A, to su višeznačni preventivni kako primarni, tako i sekundarni terapijski programi.

Kuda bi trebalo da idemo?

Kao prvo, u pravcu praćenja savremenih dostignuća savremene medicine u molekulskom i instrumentalnom smislu i dostizanja mogućnosti jednako povoljnog ishoda za bolesnika sa moždanim udarom kako u Beogradu tako i

u Prijepolju. Ali, ono što je najvažnije, trebalo bi stalno i svakodnevno težiti pravilnom načinu života, odustajanju od štetnih navika, čovekoljublju, solidarnosti u porodici i u društvu. Na ovom putu nema nepremostivih prepreka ako to što radimo želimo da dostignemo, nagradu ne zahtevamo, već samo razumevanje.

Svetski dan borbe protiv moždanog udara koji se održava svake godine 29. oktobra veoma je poseban dan, kao svaki novi dan u životu čoveka, podjednako značajan za zdravog i bolesnog. Ali, za bolesnog i sa velikom dozom straha od sutrašnjice. Zadatak svakog od nas, saglasno ovogodišnjoj temi Svetskog dana borbe protiv moždanog udara: Moždani udar – Šta ja mogu da učinim? (*Stroke – What can I do?*), je taj da strah što je moguće više umanjimo.



Pouzdanost određivanja nivoa antitela za TSH receptore za dijagnozu i prognozu autoimunskog hipertireoidizma

Reliability of the thyroid stimulating hormone receptor antibodies level determination in diagnosing and prognosing of immunogenic hyperthyroidism

Aleksandar Z. Aleksić*, Željka P. Aleksić*, Vladimir M. Mitov†,
Miljan J. Jović‡

Zdravstveni centar Zaječar, *Služba za nuklearnu medicinu, †Internistička služba,
‡Služba hitne medicinske pomoći, Zaječar, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Grejsova (Graves) bolest (GB) definiše se kao hipertireoidizam sa difuznom strumom nastalom zbog imunskih poremećaja. Antitela za TSH receptore štitaste žlezde (TRAb) imaju bitan patogenetski značaj za razvoj i održavanje autoimunske hipertireoze. Cilj studije bio je utvrđivanje specifičnosti, senzitivnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti nivoa TRAb u serumu bolesnika obolelih od GB, kao i procena značaja nivoa TRAb za prognozu nastupanja remisije i pojavu recidiva bolesti. **Metode.** U studiji je ispitano prospektivno i delom retrospektivno 149 bolesnika, 109 ženskog i 40 muškog pola, starosti od 5 do 78 godina, u periodu 1982–2007. Bilo je 96 bolesnika sa GB, a kontrolnu grupu činilo je 53 bolesnika – 21 sa hipertireoidizmom druge etiologije i 32 bolesnika na terapiji amiodaronom, sa ili bez kliničke disfunkcije tireoidne žlezde. Nivo TRAb meren je radioreceptorskom metodom (TRAK Assay i DYNO Test TRAK Human Brahms Diagnostica GMBH). **Rezultati.** Dobijena senzitivnost (Sn) TRAb testa bila je 80%, specifičnost (Sp) 100%, pozitivno prediktivna vrednost (PP) 100% i negativna prediktivna vrednost (NP) 83%. Dobijena Sn hTRAb testa bila je 94%, Sp 100%, PP 100% i NP 94%. Viši nivo TRAb/hTRAb na početku bolesti kao i nivo TRAb/hTRAb pri ukidanju terapije, bili su udruženi sa većim brojem recidiva GB i sa kraćim trajanjem remisije. **Zaključak.** Detekcija i merenje TRAb u serumu vrlo je senzitivna metoda za potvrdu dijagnoze GB i jedini visoko specifični *in vitro* metod za diferencijalnu dijagnozu raznih vrsta hipertireoidizama. Klinički značaj razlikovanja raznih vrsta hipertireoidizama korišćenjem ovog *in vitro* testa ogleda se u izboru adekvatne terapije za ove entitete.

Ključne reči:

grejsova bolest; radioreceptorski esej; dijagnoza, diferencijalna, prognoza.

Abstract

Background/Aim. Graves disease (GD) is defined as hyperthyroidism with diffuse goiter caused by immunogenic disturbances. Antibodies to the thyroid stimulating hormone (TSH) receptors of thyroid gland (TRAb) have crucial pathogenetic importance in the development and maintenance of autoimmune hyperthyroidism. The aim of this study was to identify sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of TRAb level in sera of patients with GD as well as to estimate significance of TRAb level for remission and GD relapses occurrence. **Methods.** We studied prospectively and partly retrospectively 149 patients, 109 female and 40 male patients, 5-78 years old, in the period 1982-2007. There were 96 patients with GD. The control group consisted of 53 patients, 21 with hyperthyroidism of second etiology and 32 patients on amiodarone therapy, with or without thyroid dysfunction TRAb was measured by radioreceptor assay (TRAK Assay and DYNO Test TRAK Human Brahms Diagnostica GMBH). **Results.** According to the results the sensitivity (Sn) of TRAb test was 80%, specificity (Sp) 100%, positive predictive value (PP) 100% and negative predictive value (NP) 83%. Also, the Sn of hTRAb test was 94%, Sp 100%, PP 100% and NP 94%. Our results show that an increased level of TRAb/hTRAb at the beginning of the disease and the level at the end of medical therapy is associated with an increased number of GD relapses and a shorter remission duration. **Conclusion.** Detection and measurement of TRAb in serum is a very sensitive method for diagnosing GD and very highly specific *in vitro* method for differential diagnosis of various forms of hyperthyroidism. Clinical significance of differentiating various forms of hyperthyroidism, using this *in vitro* assay, lays in adequate therapeutic choice for these entities.

Key words:

graves disease; radioligand assay; diagnosis, differential; prognosis.

Uvod

Grejvsova (Graves) bolest (GB) definiše se kao hipertireoidizam sa difuznom strumom nastalom zbog imunskih poremećaja¹.

Ocenjuje se da je incidencija GB oko 23/100 000 opšte populacije, iako postoje ocene učestalosti i do 1% stanovništva. U područjima sa normalnim snabdevanjem jodom GB je najčešći vid hipertireoidizma. Prevalencija utvrđenog hipertireoidizma je oko 4–5 puta veća kod žena nego kod muškaraca, tipično pogađajući odrasle žene starosti 30–60 godina².

Etiologija je multifaktorska. Spoljašnji uticaji, imune aberacije i verovatno minimalne promene u ciljnom organu međusobno reaguju u okviru genetske predispozicije.

Antitela za TSH receptore štitaste žlezde (TRAb) imaju bitan patogenetski značaj za razvoj i održavanje autoimune hipertireoze (Grejvsove bolesti).

Antitela za TSH receptore imitiraju najveći broj dejstava TSH: akumulacija joda, sinteza i oslobađanje jodotironina, sinteza DNA i rast ćelija^{3–7}.

Incidencija povišenog nivoa TRAb u serumu bolesnika sa GB u momentu dijagnoze prema raznim izveštajima je 70–100%⁸.

Od 2000. godine na raspolaganju je druga generacija humanog TRAb (h-TRAb) testa. Sa preporučenom graničnom (*cut-off*) vrednošću h-TRAb testa od 2 IU/L specifičnost (Sp) je 100%. To je novija generacija testa u kojima se na obloženim epruvetama, umesto pTSH-R (svinjski TSH-receptor), kao kod TRAb, koristi hTSH-R (humani rekombinantni TSH-R).

Mnogi izveštaji potvrđuju bolju senzitivnost (Sn), uz očuvanu specifičnost, druge generacije TRAb eseja u odnosu na prvu generaciju testova i predlažu njegovu upotrebu u kliničkoj praksi, kako bi se minimizirala incidencija TRAb negativne GB^{9–20}.

Cilj ovog rada bio je utvrđivanje specifičnosti, senzitivnosti, pozitivne (PPN) i negativne prediktivne vrednosti (PPN), nivoa TRAb u serumu bolesnika obolelih od GB kao i procena značaja nivoa TRAb za prognozu nastupanja remisije i pojavu recidiva bolesti.

Metode

U studiju je bilo uključeno i ispitano, prospektivno i delom retrospektivno, 149 bolesnika, 109 ženskog i 40 muškog pola, starosti od 5 do 78 godina, u periodu 1982–2007. Bilo je 96 bolesnika sa GB, a kontrolnu grupu činila su 53 bolesnika, 21 sa tireotoksikozom druge etiologije i 32 bolesnika na terapiji amiodaronom, sa i bez kliničke disfunkcije tireoidne žlezde. Svi bolesnici bili su sa područja Timočkog regiona, područja sa dovoljnim unosom joda². Starost ispitanika u kontrolnim grupama u poređenju sa grupama bolesnika na terapiji amiodaronom nije se statistički značajno razlikovala.

Dijagnoza tireotoksikoze postavljena je na osnovu anamnestičnih podataka, kliničkog pregleda i utvrđivanja znakova hipermetabolizma. Potvrda hipertireoidizma dobijena je utvrđivanjem suprimiranih nivoa TSH i/ili povišenih nivoa ukupnih tireoidnih hormona ili njihovih slobodnih frakcija.

Za diferencijalnu dijagnozu tireotoksikoze korišćeno je utvrđivanje prisustva/odsustva ekstratireoidnih manifestacija autoimunskog hipertireoidizma, prisustva/odsustva difuznog i nodoznog uvećanja tireoidne žlezde, kao i *in vivo* testova - test fiksacije radiojodom (RAIU), test vezivanja pertehnetata (TcU), scintigrafija tireoidne žlezde i ehosonografija tireoidne žlezde.

Nivo ukupnih tireoidnih hormona, TT4 i TT3 određivan je RIA metodom (RIA TT4 i RIA TT3 Institut za nuklearne nauke „Vinča“), sa opsegom normalnih vrednosti 51,5–160 nmol/L za TT4 i 1,33–3,1 nmol/L za TT3. Nivo slobodnih frakcija tireoidnih hormona određivan je metodom DELFIA (DELFA FT4 i DELFIA FT3 Wallac Oy, Turku, Finland). Opsezi normalnih vrednosti slobodnih frakcija tireoidnih hormona su 9,25–25 pmol/L za FT4 i 3,5–9,0 pmol/L za FT3. Nivo TSH meren je ultrasenzitivnom DELFIA metodom (DELFA hTSH Ultra Wallac Oy, Turku, Finland) sa referentnim opsegom od 0,1–4 mU/L. Nivo TRAb meren je radioreceptorskom metodom (TRAK Assay i DYN0 test TRAK Human Brahms Diagnostica GMBH) sa normalnim vrednostima do 9 U/L, odnosno 1 IU/L. Pozitivnim TRAb smatran je rang nivoa R2 i R3 (TRAb > 15 IU/L). Pozitivnim hTRAb smatran je rang nivoa R1, R2 i R3 (hTRAb > 2 IU/L) (tabela 1).

Tabela 1

Nivo hTRAb/TRAb izražen rangom 0–3		
RANG	hTRAb (U/L)	TRAb (U/L)
R0	< 2	0–9
R1	2–4	10–15
R2	5–15	16–50
R3	> 15	> 50

Merenje fiksacije radiojoda (¹³¹I) vršeno je nakon 3 i/ili 24 sata od peroralne primene oko 10 mCi (0.37 MBq) Na¹³¹I scintilacionom sondom sa kristalom NaI (TI), 3 × 3 inča i divergentnim kolimatorom pravolinijskog skenera Pho/Dot Scanner, Nuclear Chicago. Opseg referentnih vrednosti fiksacije radiojoda je 8–20% za 3 sata i 20–45% za 24 sata. Svi *in vivo* i *in vitro* testovi rađeni su u nuklearnomedicinskoj laboratoriji Zdravstvenog centra u Zaječaru.

Starost bolesnika, dužina trajanja terapije tireosupresivnim lekovima, dužina trajanja remisije, vrednosti ukupnih i slobodnih tireoidnih hormona i TSH po grupama izražavani su kao srednja vrednost ± SD ili medijana – Me (za vrednosti čiji je koeficijent varijacije veći od 30%). Razlika između srednjih vrednosti i medijane analizirana je korišćenjem Studentovog *t*-testa i medijana testa.

Nivo TRAb/hTRAb u statističkoj analizi izražavan je rangom (od R0–R3) (tabela 1).

Uobičajenim formulama izračunata je senzitivnost, specifičnost, prediktivna vrednost pozitivnog testa i prediktivna vrednost negativnog testa za TRAb/hTRAb.

Rezultati

Kod 13 bolesnika sa GB na početku bolesti meren je nivo TRAb i hTRAb. Kod 10 bolesnika oba su bila pozitiv-

na. Kod tri bolesnika, kod kojih je TRAb bio negativan, hTRAb je bio pozitivan (R2).

Kod svih bolesnika sa drugim vrstama hipertireoidizma TRAb/hTRAb bili su negativni. Takođe, kod drugog dela kontrolne grupe – bolesnika na terapiji amiodaronom, TRAb/hTRAb bili su negativni.

Dobijena Sn TRAb testa bila je 80%, Sp 100%, PP 100% i NP 83%. Dobijena Sn hTRAb testa bili je 94%, Sp 100%, PP 100% i NP 94%.

Jedanaest posto bolesnika sa GB na početku bolesti imalo je nizak nivo TRAb, 70% bolesnika imalo je jasno povišen nivo TRAb, dok je 9% imalo nivo TRAb u „sivoj zoni“ - u opsegu od 10-14 IU/L. Kada se radi o hTRAb eseju, na početku bolesti 95% bolesnika imalo je jasno povišen TRAb, dok je ostatak pripadao sivoj zoni. Testirani TRAb/hTRAb na kontrolnim pregledima između trećeg i desetog meseca medika-

mentne tireosupresivne terapije i dalje u velikom procentu bolesnika bili su povišeni, 68%, odnosno 79%. Na ukidanju terapije 46% testiranih bolesnika imalo je nizak nivo TRAb, a 58% nizak nivo hTRAb. Testiranje TRAb/hTRAb, na kontrolnim pregledu vršeno je prosečno u desetom mesecu (mediana = 10 meseci) od početka medikamentnog tireosupresivnog lečenja.

U tabeli 2 prikazano je trajanje medikamentnog tireosupresivnog lečenja u mesecima kod bolesnika sa GB prema rangu nivoa TRAb/hTRAb na početku bolesti, na kontrolnom pregledu i pri ukidanju terapije. Vidi se da je trajanje terapije kod bolesnika sa visokim nivoom TRAb na početku bolesti bilo dugo i do 64 meseca, u iščekivanju imunološke remisije.

U tabeli 3 prikazano je prosečno trajanje remisije u mesecima kod bolesnika sa GB prema rangu nivoa TRAb/hTRAb na početku bolesti, na kontrolnom pregledu i pri ukidanju terapije.

Tabela 2

Trajanje medikamentnog tireosupresivnog lečenja u mesecima kod bolesnika sa Grejsovom bolešću prema rangu nivoa TRAb/hTRAb na početku bolesti, na kontrolnom pregledu i pri ukidanju terapije

Tok terapije	Statistički parametri	TRAb				h TRAb			
		R0	R1	R2	R3	R0	R1	R2	R3
Početak bolesti	n	5	4	11	21	2	4	20	19
	\bar{x}	13,8	15,75	25,82	31,24	18	15,5	12,5	21,26
	SD	7,56	3,86	27,45	15,78	1,41	7	6,78	11,32
	Mediana	12	15	15	32	18	15	14	18
	Opseg	4-24	12-21	1-96	11-64	17-19	8-24	1-24	5-40
Kontrolni pregled	n	8	3	5	13	6	6	10	6
	\bar{x}	26	17,33	30,2	39,92	20,83	15	23,9	32,17
	SD	29,31	6,11	21,41	12,02	9,79	0,89	14,11	7,17
	Mediana	14,5	16	22	40	18	15	18	35
	Opseg	8-96	12-24	12-63	16-64	8-33	14-16	16-63	18-37
Ukidanje terapije	n	9	2	2	4	12	7	2	2
	\bar{x}	19,22	8,5	22,5	41	25,42	14,57	23	39,5
	SD	9,05	0,71	2,12	8,08	27,1	7,23	1,41	3,53
	Mediana	16	8,5	22,5	43	16	14	23	39,5
	Opseg	12-40	8-9	21-24	30-48	1-96	7-29	22-24	37-42

n – broj bolesnika, \bar{x} – srednja vrednost, SD – standardna devijacija

Tabela 3

Prosečno trajanje remisije u mesecima kod bolesnika sa Grejsovom bolešću prema rangu nivoa TRAb/hTRAb na početku bolesti, na kontrolnom pregledu i pri ukidanju terapije

Tok terapije	Statistički parametri	TRAb				h TRAb			
		R0	R1	R2	R3	R0	R1	R2	R3
Početak bolesti	n	5	4	12	23	0	4	21	19
	\bar{x}	19,8	12,25	10,17	19,35		7,5	10,86	9,74
	SD	18,42	9,91	13,39	23,16	9,33	11,99	11,89	9,33
	Mediana	16	9	5	12	4,5	6	2	4,5
	Opseg	0-48	5-26	0-40	0-96		0-21	0-40	0-36
Kontrolni pregled	n	8	3	5	14	4	5	10	6
	\bar{x}	11,5	21,67	19,2	8,14	16,75	19	6,4	4
	SD	9,64	24,34	21,8	14,59	13,72	7,55	9,28	9,8
	Mediana	8	17	12	0	15	22	1	0
	Opseg	0-30	0-48	0-48	0-48	3-34	6-24	0-26	0-24
Ukidanje terapije	n	9	2	2	4	12	7	2	3
	\bar{x}	24,78	24	30,5	9,25	28,33	14,28	18	10
	SD	31,14	8,48	24,75	14,22	19,57	9,12	25,45	14,14
	Mediana	8	24	30,5	3,5	25	17	18	10
	Opseg	0-96	18-30	13-48	0-30	0-74	4-25	0-36	0-20

n – broj bolesnika, \bar{x} – srednja vrednost, SD – standardna devijacija

U tabeli 4 prikazana je statistička značajnost trajanja remisije kod bolesnika sa GB u odnosu na rang nivoa TRAb/hTRAb na početku bolesti i pri ukidanju terapije.

Opisani su slučajevi razvoja ili recidiva GB nakon *painless* tireoiditisa. Senzitivnim hTRAb testom otkriven je povišen nivo ovih antitela na početku *painless* tireoiditisa kod

Tabela 4
Statistička značajnost u trajanju remisije i u broju recidiva kod bolesnika sa Grejvsovom bolešću u odnosu na rang nivoa TRAb/hTRAb na početku bolesti i pri ukidanju terapije

Tok terapije	Antitela za TSH receptor	Statistička značajnost (<i>p</i>)	
		trajanje remisije	broj recidiva
Početak bolesti	TRAb	< 0,01*	< 0,01*
	hTRAb	< 0,01*	< 0,01*
Ukidanje terapije	TRAb	0,01	<0,05*
	hTRAb	< 0,05*	< 0,01*

*statistički značajno

Diskusija

Grejvsova bolest česta je organ specifična autoimunska bolest koja se razlikuje od svih ostalih autoimunskih bolesti po tome što je prati hiperfunkcija ciljnog organa, a ne oštećenje.

Kod bolesnika sa GB postoji mnoštvo subpopulacija TRAb, svaka je sa različitom biološkom aktivnošću (stimulacija TSH-receptora, inhibicija vezivanja TSH, stimulacija tireoidnog rasta) i različitim fizikohemijskim svojstvima.

Antitela za TSH receptore, posebno stimulišuća, prisutna su u serumu bolesnika sa GB, čak i kada su oni eutiroidni, pre ispoljene bolesti, što ukazuje da kliničkom ispoljavanju bolesti prethodi period supkliničke faze bolesti kod većine bolesnika.

In vitro metode, koje zajednički nose naziv radioreceptorski testovi, mere imunoglobuline koji inhibišu vezivanje TSH za TSH-receptore. Ovim testovima nije moguće utvrditi tireostimulantnu aktivnost¹. Kod bolesnika sa GB, TRAb i radiojodna fiksacija su tipično znatno povišeni. Nasuprot tome, snižen TRAb i niska radiojodna fiksacija nalaze se kod skoro svih bolesnika sa tranzitornim destruktivnim tireoiditisima, kao što su subakutni tireoiditis i *painless* tireoiditis²¹⁻²³.

Utvrđivanjem značaja kombinovanih testova tireoidnih autoantitela u diferencijalnoj dijagnozi između GB i hipertireoidizma kod Hašimotove bolesti, nađeno je da je nivo TRAb značajno viši kod GB nego kod Hašimotove bolesti dok je nivo antitela za tireoidnu peroksidazu i nivo tireoglobulinskih antitela kod Hašimotove bolesti bio znatno viši nego kod GB. Nađena je pozitivna korelacija između nivoa TRAb i FT3, i nivoa FT3 i difuznog i simetričnog uvećanja tireoidne žlezde²⁴.

Klinička dijagnoza diseminovane tireoidne autonomije može se postaviti samo isključivanjem GB. Kod obe bolesti scintigrafski nalaz je isti, ali se klinički mogu razlikovati prisustvom ili odsustvom endokrine oftalmopatije ili TRAb. Pojavom nove generacije radioreceptorskih esaja, (DYNO test TRAb *human*) oko 1/5 bolesnika prethodno klasifikovanih u diseminovanu tireoidnu autonomiju je TRAb pozitivna²⁵.

Antitela na TSH receptore korisna su u dijagnozi i u praćenju eutiroidne GB i trebalo bi ih pratiti kod bolesnika sa egzoftalmusom nepoznatog porekla²⁶.

bolesnika sa istorijom GB. Destrukcija tireoidee kod *painless* tireoiditisa može izazvati recidiv kod bolesnika sa istorijom GB²⁷.

Visoka incidencija TRAb u polinodoznoj toksičkoj strumi u jednoj studiji mogla bi delom odražavati preklapanje između GB i polinodozne toksičke strume kod nekih bolesnika¹. Test h-TRAb trebalo bi koristiti kod svih bolesnika sa netipičnom polinodoznom toksičkom strumom kako bi se GB odvojila od neautoimunog hipertireoidizma u cilju izbora odgovarajuće terapije za ove bolesnike²⁸⁻³⁰.

Rezultatima naših istraživanja potvrđena je visoka senzitivnost (80% i 94%), specifičnost, prediktivna vrednosti pozitivnog i negativnog testa (83% i 94%) za TRAb odnosno hTRAb. Dobijena je viša senzitivnost i prediktivna vrednost negativnog testa za hTRAb test, test novije generacije, dok su specifičnost i prediktivna vrednost pozitivnog testa bile 100% za oba testa.

Činjenica da je difuzna struma prisutna kod više od 1/3 bolesnika sa neimunim hipertireoidizmom, i da su klinički znaci oftalmopatije odsutni kod skoro 2/3 ispitanih ispitanika sa GB, ukazuje na diferencijalno dijagnostičku neophodnost TRAb/hTRAb testa, kao jedinog *in vitro* specifičnog dijagnostičkog testa za GB.

Neprekidno traju naponi da se identifikuju činioci koji bi mogli da ukažu na verovatnoću postizanja remisije, odnosno pojave recidiva po prekidu terapije tionamidima. Velika struma, težak hipertireoidizam i dugo trajanje simptoma ukazuju na malu verovatnoću za remisiju. Iščezavanje ili znatno smanjenje strume tokom lečenja predstavlja dobar prognostički znak. Izveštaji o postignutoj dugotrajnoj remisiji kreću se od 14–80 % lečenih^{1,7}. Ukupna stopa recidiva kod GB lečene tireosupresivnim lekovima po prekidu lečenja je oko 30–50%⁴⁻⁸.

U grupi naših ispitanika 86% bolesnika sa GB bilo je u remisiji u periodu praćenja, dok su se kod 14% javljali recidivi i to kod 80% bolesnika 1–2 recidiva.

Nivo TRAb koristan je parametar u prognozi i praćenju delotvornosti medikamentnog tireosupresivnog lečenja kod GB. Visoki početni nivoi antitela predstavljaju loš prognostički faktor. Određivanje TRAb ima izvesnu prognostičku vrednost ne samo pre početka lečenja, već i 12 meseci po započetom lečenju. Odsustvo normalizacije nivoa antitela tokom terapije povezano je sa perzistirajućom hiperaktivnošću žlezde.

Uočljivo je da se na osnovu nivoa TRAb/hTRAb na početku bolesti nije moglo da pretpostavi da li će bolesnik biti „responder“ ili „non-responder“ na medikamentnoj tireosupresivnoj terapiji, i da je odnos „responder“, „non-responder“ 51%–49%.

Prema nekim izveštajima, povišene vrednosti TRAb kod obolelih od GB pod uticajem metimazola normalizuju se kod oko 70% obolelih. Kod oko 30% medikamentno lečenih, vrednosti TRAb ostaju stalno visoke (metimazolom se ne postiže imunološka remisija – „non-responderi“).

Ukoliko tokom lečenja tireosupresivnim lekovima na uobičajeni način dođe do znatnog sniženja koncentracije TSH-R autoantitela, ili do njihove negativizacije, smatra se da lek deluje immunosupresivno (a ne samo na blokadu sinteze hormona), tj. da je bolesnik „responder“. Ukoliko se ovakav nalaz potvrdi i narednih par meseci, to praktično znači da je bolest u „biološkoj remisiji“ i može se razmotriti prekid terapije.

Kod „respondera“ u toku medikamentne terapije paralelno se normalizuju prethodno povišeni tireoidni hormoni i TRAb, dok kod onih kod kojih metimazol ne izaziva immunosupresiju, normalizuju se samo hormoni.

Kod bolesnika kod kojih se dugo održava povišena koncentracija TSH-R antitela („non responder“), izgledi za ulazak u trajnu remisiju su mali. Kod njih je racionalno ne insistirati na primeni duge kure (18 meseci tireostatika), već primeniti radikalno lečenje (tireoidektomija, radiojod) posle nekoliko meseci pozitivnosti TSH-R antitela⁸.

Pokazalo se, takođe, da je visok nivo TRAb značajan kao prediktor skorog recidiva^{9–14}.

Primećeno je i da je prosečno trajanje medikamentnog tireosupresivnog lečenja kod bolesnika sa GB duže kod onih

sa višim nivoom TRAb/hTRAb na početku bolesti. To znači da je kod bolesnika sa višim nivoom TRAb/hTRAb na početku bolesti potrebno više vremena da se TRAb/hTRAb normalizuje.

Nasuprot tome, nalazimo da je trajanje remisije kod bolesnika sa nižim nivoom TRAb/hTRAb na početku bolesti duže, odnosno da viši nivo TRAb/hTRAb na ukidanju medikamentnog tireosupresivnog lečenja, može da predvidi brži recidiv bolesti.

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je nivo TRAb/hTRAb na početku bolesti bio udružen sa većim brojem recidiva GB, kao i nivo TRAb/hTRAb pri ukidanju terapije.

S obzirom na veću pouzdanost u niskom opsegu merenja, h-TRAb test sada omogućava da se tačnije prate niski titri TRAb tokom lečenja, što omogućava bolje praćenje značaja TRAb kako u dijagnozi, tako i u prognozi GB u odnosu na remisiju i recidiv¹⁵.

Zaključak

Detekcija i merenje TRAb u serumu veoma je senzitivna metoda za potvrdu dijagnoze GB i jedini visokospecifični *in vitro* metod za diferencijalnu dijagnozu raznih vrsta hipertireoidizama. Klinički značaj razlikovanja raznih vrsta hipertireoidizama korišćenjem ovog *in vitro* testa ogleđa se u izboru adekvatne terapije za ovaj entitet.

Viši nivo TRAb/hTRAb na početku bolesti, kao i prilikom ukidanja terapije, udružen je sa većim brojem recidiva GB i sa kraćim trajanjem remisije.

L I T E R A T U R A

1. Aleksić A, Aleksić Ž. Clinical significance of TSH receptor autoantibodies. *Timočki Medicinski Glasnik* 2004; 29(3): 193–204. (Serbian)
2. Aleksić A. Significance of TSH receptor antibodies determination for differential diagnosis and prognosis of hyperthyreosis [thesis]. Niš: School of Medicine; 2005. (Serbian)
3. Harrison LC, Leedman PJ. The thyroid stimulating hormone receptor in human disease. *Clin Biochem* 1990; 23(1): 43–8.
4. Dumont JE, Takeuchi A, Lamy F, Gervy-Devoster C, Cochaux P, Roger P, et al. Thyroid control: an example of a complex cell regulation network. *Adv Cyclic Nucleotide Res* 1981; 14: 479–89.
5. Chambard M, Verrier B, Gabrion J, Mauchamp J. Polarization of thyroid cells in culture: evidence for the basolateral localization of the iodide "pump" and of the thyroid-stimulating hormone receptor-adenyl cyclase complex. *J Cell Biol* 1983; 96(4): 1172–7.
6. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: developments in our understanding. *Endocr Rev* 1984; 5(2): 309–55.
7. Burman KD, Baker JR Jr. Immune mechanisms in Graves' disease. *Endocr Rev* 1985; 6(2): 183–232.
8. Ginsberg J, von Westarp C. Clinical applications of assays for thyrotropin-receptor antibodies in Graves' disease. *CMAJ* 1986; 134(10): 1141–7.
9. Giovanella L, Ceriani L, Garancini S. Evaluation of the 2nd generation radio-receptional assay for anti-TSH receptor antibodies (TRAb) in autoimmune thyroid diseases. Comparison with 1st generation and anti-thyroperoxidase antibodies (AbTPO). *Q J Nucl Med* 2001; 45(1): 115–9.
10. Massart C, Orgiazzi J, Mangendre D. Clinical validity of a new commercial method for detection of TSH-receptor binding antibodies in sera from patients with Graves' disease treated with antithyroid drugs. *Clin Chim Acta* 2001; 304(1-2): 39–47.
11. Giovanella L, Ceriani L, Garancini S. Clinical applications of the 2nd generation assay for anti-TSH receptor antibodies in Graves' disease. Evaluation in patients with negative 1st generation test. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39(1): 25–8.
12. Meller J, Schreivogel I, Bergmann A, Morgenthaler N, Hifner M, Becker W. Clinical implications of a new TSH receptor antibody assay (DYNOTest TRAKhuman) in autoimmune thyroid diseases. *Nuklearmedizin* 2000; 39(1): 14–8. (German)
13. Zöphel K, Wunderlich G, Kopprasch C, Koch R, Franke WG, Kotzgerke J. Predictive value of thyrotropin receptor antibodies using the second generation TRAb human assay after radioiodine treatment in Graves' disease. *Nuklearmedizin* 2003; 42(2): 63–70. (German)
14. Schott M, Feldkamp J, Bathan C, Fritzen R, Scherbaum WA, Seissler J. Detecting TSH-receptor antibodies with the recombinant TBII assay: technical and clinical evaluation. *Horm Metab Res* 2000; 32(10): 429–35.
15. Zöphel K, Wunderlich G, Koch R, Franke WG. Measurement of thyrotropin receptor antibodies (TRAK) with a second generation assay in patients with Graves' disease. *Nuklearmedizin* 2000; 39(4): 113–20. (German)

16. *Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, Badenboop K, Struck J, Freitag D*. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(1): 90–7.
17. *Cardia MS, Lima N, Knobel M, Medeiros-Neto G*. Evaluation of a coated-tube assay for antithyrotropin receptor antibodies in patients with Graves' disease and other thyroid disorders. *Thyroid* 2004; 14(4): 295–300.
18. *Da Costa CR, Ross MS, Johnstone AP*. Modulation of Graves' disease autoantibody stimulation of recombinant human thyrotrophin receptor. *Clin Chim Acta* 2003; 336(1-2): 39–44.
19. *Zimmermann-Belsing T, Nygaard B, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U*. Use of the 2nd generation TRAK human assay did not improve prediction of relapse after antithyroid medical therapy of Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2002; 146(2): 173–7.
20. *Morgenthaler NG, Hodak K, Seissler J, Steinbrenner H, Pampel I, Gupta M*, et al. Direct binding of thyrotropin receptor autoantibody to in vitro translated thyrotropin receptor: a comparison to radioreceptor assay and thyroid stimulating bioassay. *Thyroid* 1999; 9(5): 466–75.
21. *Mori K, Ito S*. Differential diagnosis of transient destructive thyroiditis from hyperthyroid Graves' disease. *Nippon Rinsho* 1999; 57(8): 1899–903. (Japanese)
22. *Paunkovic N, Paunkovic J*. The significance of TSH receptor antibodies and thyroid microsomal antibodies in Graves' disease. *Thyroidol Clin Exp* 1998; 10: 13–7.
23. *Hu YM, Liu W, Lu GH*. Significance of combining tests of thyroid autoantibodies in differential diagnosis between Graves's disease and Hashimoto's hyperthyroidism. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003; 83(11): 940–2. (Chinese)
24. *Meller J, Jaubo A, Höffner M, Gratz S, Becker W*. Disseminated thyroid autonomy or Graves' disease: reevaluation by a second generation TSH receptor antibody assay. *Thyroid* 2000; 10(12): 1073–9.
25. *Kubo T, Toki J, Kado Y, Kuribara M, Moriwake T, Kanzaki S*, et al. Thyroid-stimulating antibody in a patient with euthyroid Graves' disease. *Endocr J* 2000; 47(2): 197–201.
26. *Itaka M, Morgenthaler NG, Momotani N, Nagata A, Ishikawa N, Ito K*, et al. Stimulation of thyroid-stimulating hormone (TSH) receptor antibody production following painless thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60(1): 49–53.
27. *Dunkelmann S, Wolf R, Koch A, Kittner C, Groth P, Schuemichen C*. Incidence of radiation-induced Graves' disease in patients treated with radioiodine for thyroid autonomy before and after introduction of a high-sensitivity TSH receptor antibody assay. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(10): 1428–34.
28. *Wallaschofski H, Orda C, Georgi P, Miehle K, Paschke R*. Distinction between autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism by determination of TSH-receptor antibodies in patients with the initial diagnosis of toxic multinodular goiter. *Horm Metab Res* 2001; 33(8): 504–7.
29. *Meng W*. Diagnosis of hyperthyroidism. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2001; 95(1): 51–60. (German)
30. *Fujii S, Miwa U, Seta T, Ohoka T, Mizukami Y*. Subacute thyroiditis with highly positive thyrotropin receptor antibodies and high thyroidal radioactive iodine uptake. *Intern Med* 2003; 42(8): 704–9.

Rad primljen 9. V 2008.



Hydrolysis of cefazolin by enzymes produced by *Pseudomonas aeruginosa* after exposure to ceftazidime *in vitro*

Hidroliza cefazolina pomoću enzima proizvedenih od strane *Pseudomonas aeruginosa* posle *in vitro* izlaganja ceftazidimu

Paraskevi Papaioannidou, Vassilios Nitsas, Vassiliki Mirtsou-Fidani

Aristotle University of Thessaloniki, Medical Faculty, Department of Pharmacology,
Thessaloniki, Greece

Abstract

Background/Aim. Sometimes resistance of *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aeruginosa*) is developed during antibiotic treatment, in spite of the initial susceptibility *in vitro*. The aim of this study was to use an *in vitro* model for the study of the development of resistant strains of *Ps. aeruginosa* after a short exposure to ceftazidime, and to study the hydrolyzing capacity of β -lactamases produced by the resistant strains. **Methods.** Among 563 clinical strains of *Ps. aeruginosa*, 37 multisensitive strains were collected for the study. After being identified, strains with simultaneous sensitivity to 5 expanded spectrum cephalosporins were chosen. For each strain, the minimal inhibitory concentration (MIC) of the 5 expanded spectrum cephalosporins was determined, and the production of extended spectrum β -lactamases (ESBL) was excluded by the double-disc synergy diffusion test. Strains non producing ESBL were cultivated in concentrations of ceftazidime equal to MIC \times 2 and MIC \times 4. After 24 hours of culture, the development of resistant strains was estimated and the cephalosporinase activity of the produced β -lactamases was determined by their ability to hydrolyse cefazolin. Hydrolysis of cefazolin was studied by measuring the change of its absorbance on 272 nm using a Shimadzu 160A spectrophotometer.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Tokom primene antibiotika ponekad dolazi do razvoja rezistencije *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aeruginosa*) na njih bez obzira na početnu osetljivost *in vitro*. Cilj ove studije bio je da se primenom *in vitro* modela utvrdi razvijanje rezistentnog soja *Ps. aeruginosa* posle kratkog izlaganja ceftazidimu, kao i da se odredi hidrolitička aktivnost β -laktamaza koje proizvode rezistentni sojevi. **Metode.** Od 563 klinička soja *Ps. aeruginosa* za ovu studiju izdvojeno je 37 multisenzitivnih sojeva. Posle identifikacije, izdvojeni su sojevi istovremeno osetljivi na pet cefalosporina proširenog spektra. Za svaki soj izvršeno je određivanje minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) pet cefalosporina. Sojevi koji ne pro-

The hydrolyzing capacity of the enzymes was expressed as the percentage of the antibiotic, which was hydrolysed in 10 sec. **Results.** A total of 60% and 50% of strains developed resistant strains after exposure to ceftazidime in concentration MIC \times 2 and MIC \times 4, respectively. The hydrolyzing capacity of the original strains was 15-36% while the hydrolyzing capacity of the resistant strains was 10-73%. Totally 64% of the resistant strains expressed higher hydrolyzing capacity than the original strains. **Conclusion.** Regardless of the susceptibility test results, *Ps. aeruginosa* presented a high tendency to develop resistant strains after a short exposure to ceftazidime *in vitro*. In most cases the resistant strains expressed higher cephalosporinase activity than the original strains, suggesting derepression of chromosomal β -lactamases. Our model offers a simple, inexpensive and rapid method for detecting resistance of *Ps. aeruginosa* developed due to derepression of β -lactamases, and for discriminating resistant strains with derepressed β -lactamases from strains that developed other mechanisms of resistance.

Key words:
drug resistance, bacterial; anti-bacterial agents;
cephalosporins; cefazolin; ceftazidime; pseudomonas
aeruginosa.

dukuju β -laktamaze proširenog spektra (ESBL) određeni su pomoću *double-disc synergy diffusion* testa. Oni sojevi koji nisu proizvodili ESBL kultivisani su u prisustvu ceftazidima u koncentracijama koje su odgovarale MIC \times 2 i MIC \times 4. Posle 24 sata kultivisanja određeno je razvijanje rezistentnih sojeva i cefalosporinazna aktivnost produkovanih β -laktamaza na osnovu njihove sposobnosti da hidrolizuju cefazolin. Hidroliza cefazolina određena je merenjem njegove absorbanca na 272 nm primenom spektrofotometra *Shimadzu* 160A. Hidrolizujući kapacitet enzima izražen je u procentima antibiotika hidrolizovanog tokom 10 sec. **Rezultati.** Ukupno 60% sojeva razvilo je rezistentne sojeve posle izlaganja ceftazidimu u koncentraciji MIC \times 2, dok je 50% sojeva razvilo rezistentne sojeve posle izlaganja antibiotiku u koncentraciji

MIC \times 4. Hidrolizujući kapacitet originalnih sojeva bio je 15–36%, a rezistentnih sojeva 10–73%. Ukupno 64% rezistentnih sojeva pokazalo je veći hidrolizujući kapacitet od originalnih sojeva. **Zaključak.** Bez obzira na rezultate testiranja osetljivosti, bakterija *Ps. aeruginosa* pokazala je visoku sklonost ka razvijanju rezistentnih sojeva posle kratkog *in vitro* izlaganja ceftazidimu. U većini slučajeva rezistentni sojevi pokazali su veću cefalosporinaznu aktivnost od originalnih sojeva, što ukazuje na derepresiju β -laktamaza. Prikazana

metoda predstavlja jednostavan, jeftin i brz način određivanja rezistencije *Ps. aeruginosa* nastale usled derepresije β -laktamaza, kao i diskriminacije mutanata sa β -laktamazama od mutanata koji razvijaju druge mehanizme rezistencije.

Ključne reči:
lekovi, rezistencija mikroorganizama; antibiotici; cefalosporini; cefazolin; ceftazidim; pseudomonas aeruginosa.

Introduction

Clinical experience has shown that microbial resistance to antibiotics is sometimes developed during antibiotic therapy, in spite of the initial susceptibility of microbial pathogens before treatment¹. This is observed very often in clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aeruginosa*), an opportunistic pathogen involved in hospital infections. *Ps. aeruginosa* infections are common in patients with compromised immune system or chronic infections, and in patients treated in Intensive Care Units (ICU)^{2–4}. Development of resistant strains of *Ps. aeruginosa* during antimicrobial therapy is a frequent problem with major clinical consequences in ICU, often resulting in therapeutic failure^{5,6}.

Outbreaks of infection with strains of *Enterobacteriaceae* producing extended spectrum beta-lactamases (ESBL) revealed the necessity for screening for ESBL production, as strains producing ESBL may be found susceptible in antibiograms and appear resistant during antibiotic treatment^{1,7}. Although strains of *Ps. aeruginosa* producing ESBL have been reported to occur in Greek hospitals^{8–13}, the most common mechanism for development of resistance to β -lactams is selection of mutations leading to hyperproduction of the chromosomal AmpC β -lactamase^{6,14,15}. The activity of the antipseudomonal penicillins and cephalosporins against *Ps. aeruginosa* is based on the fact that although these compounds are certainly hydrolyzed by AmpC, they are very weak inducers of this chromosomal β -lactamase^{6,16}. Nevertheless, during treatment with β -lactams, resistant mutants showing high levels of AmpC production are frequently selected, leading to therapeutic failure^{16,17}. Although there are modified double-disk tests for the detection of *Enterobacteriaceae* producing basal AmpC β -lactamases⁷, there are no recommendations for the routine detection of these enzymes in *Ps. aeruginosa*.

The purpose of this study was to use an *in vitro* model for the study of the development of resistant strains of *Ps. aeruginosa* due to AmpC β -lactamases partially or stably derepressed, after a short exposure to ceftazidime, and to study the hydrolysing capacity of β -lactamases produced by the resistant strains. Ceftazidime was chosen because it is a 3rd generation cephalosporin with special activity against *Ps. aeruginosa*, and it is commonly used to treat pseudomonal infections. The tendency of *Pseudomonas* to develop resistant strains to ceftazidime *in vitro*, reflects a similar effect *in vivo*, which may lead to therapeutic failure in immunocompromised patients.

Methods

A total of 563 clinical strains of *Ps. aeruginosa* were collected from clinical specimens in the AHEPA General Hospital, Thessaloniki, Greece, and Agios Loukas General Hospital, Thessaloniki, Greece. The isolates were non repetitive (one per patient). All multisensitive strains, which showed sensitivity to β -lactams, aminoglycosides and quinolones were chosen for the study. After being identified with Vitek I (bioMerieux) and confirmed by the agar dilution method in Iso-Sensitest agar medium (Oxoid, Basingstoke, UK), strains with simultaneous sensitivity to the following expanded spectrum cephalosporins: ceftazidime, cefotaxime, ceftriaxone, cefixime, cefepime, were collected for the study:

The following commercial forms of cephalosporins were used: ceftazidime (SOLVETAN, Glaxo Wellcome, dr.pd.inj. 1g/vial), cefotaxime (CLAFORAN, Hoechst Marion Roussel, dr.pd.inj. 1g/vial), ceftriaxone (ROCEPHIN, Roche, dr.pd.inj. 1g/vial), cefixime (CEFTORAL, Vianex, coated tablets 400 mg), cefepime (MAXIPIME, Bristol Myers Squibb, dr.pd.inj. 1g/vial), cefazolin (KEFZOL, Pharmaserve Lilly, dr.pd.inj. 1g/vial).

The Iso-Sensitest agar medium (Oxoid, Basingstoke, UK) was used for microbial cultures.

The susceptibility of the isolates to antibiotics was determined by the automated identification system Vitek I (bioMerieux) and was confirmed by the agar dilution method in Iso-Sensitest agar medium (Oxoid, Basingstoke, UK). Susceptibility tests were performed and interpreted according to the recommendations of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC)^{18,19}. For each strain, the minimal inhibitory concentration (MIC) of the 5 expanded spectrum cephalosporins was determined, and the production of ESBL was excluded by the double-disc synergy diffusion test (DDST)^{6,16}.

Strains with simultaneous sensitivity to the 5 expanded spectrum β -lactams were suspended in distilled water, adjusted to a 0.5 McFarland standard and diluted in distilled water (1:100), to obtain a suspension containing 10⁶ cfu/mL. A sterile cotton-wool swab was dipped into the suspension and the inoculum was spread evenly over the entire surface of plates containing Iso-Sensitest agar medium and ceftazidime in concentrations equal to MIC \times 2 and MIC \times 4. The plates were incubated at 37 °C for 24 hours, and were checked for the development of resistant strains.

β -lactamases produced by the original and the resistant strains were separated from microbial cells and their cepha-

losporinase activity was tested by their ability to hydrolyse cefazolin. Hydrolysis of cefazolin was studied by measuring the change of its absorbance in 272 nm, using a Shimadzu 160A spectrophotometer, as described in the British Pharmacopoeia²⁰. The hydrolysing capacity of the enzymes was expressed as the percentage of the antibiotic which was hydrolysed in 10 sec.

Results

Out of 563 collected clinical strains of *Ps. aeruginosa*, 37 strains showed sensitivity to β -lactams, aminoglycosides and quinolones. From these multisensitive strains, ten strains showed simultaneous sensitivity to the expanded spectrum cephalosporins (ceftazidime, cefotaxime, ceftriaxone, ceftixime, cefepime), confirmed by determination of the relative MICs. The production of ESBL was further excluded by the DDST. The MIC of ceftazidime for each of these strains ranged from 0.5 to 1.0 μ g/mL.

After culture in the presence of ceftazidime in concentrations equal to MIC \times 2 and MIC \times 4, eleven resistant strains were developed: six out of ten strains developed resistant strains in the presence of a concentration of ceftazidime equal to MIC \times 2 (60%) and five out of ten strains developed resistant strains in the presence of a concentration of ceftazidime equal to MIC \times 4 (50%).

Hydrolysis of cefazolin by the enzymes produced by the original and the resistant strains of *Ps. aeruginosa* is presented in Figure 1. The hydrolysing capacity of the original strains was 15–36% while the hydrolysing capacity of the resistant strains was 10–73%. Seven out of eleven resistant strains (64%) presented a higher hydrolysing capacity than original strains and four out of eleven mutant strains (36%) presented a lower hydrolysing capacity than original strains (Table 1).

β -lactamases (AmpC) can be upregulated by subinhibitory concentrations of certain β -lactam antibiotics^{6,21,22}. Further, mutations can occur in the regulatory components of AmpC leading to a stable hyperproduction of AmpC with concomitant high-level resistance to many classes of β -lactam antibiotics^{22,23}. Induction is a transient phenotypic response to a β -lactam; stably-derepression, on the other hand, is the permanent hyperproduction of the enzyme, regardless of antibiotic presence. Derepression may be partial, such that the organism produces an unusually high uninduced level of enzyme but retains inducibility, or total, such that β -lactamase expression is constitutive (i.e. entirely unregulated by antibiotic presence)^{14,24}. Stably derepressed mutants occur at frequencies from 10^{-5} to 10^{-8} in β -lactamase inducible populations^{25–27}.

In our study we investigated *in vitro* development of resistant strains of *Ps. aeruginosa*, due to derepressed AmpC β -lactamases after exposure to ceftazidime in concentrations much higher than MIC (MIC \times 2 and MIC \times 4). A double screening test was used for the collection of strains, in order to exclude the production of ESBL: phenotype and DDST¹⁶. Thus, the collected strains produced only AmpC β -lactamases.

AmpC is a group I class C chromosomally encoded β -lactamase present in *Ps. aeruginosa* and in most *Enterobacteriaceae*¹⁷. In a wild-type cell, AmpC production is expressed at constitutively low levels due to the binding of UDP-MurNAc-pentapeptide to AmpR. Mutations associated with AmpR and AmpD can result in AmpC overproduction, which has been termed derepression^{17,28,29}. Phenotypically, derepressed mutants can be resistant to expanded-spectrum cephalosporins, due to overproduction of AmpC³⁰.

In our study the collected strains were incubated in the presence of ceftazidime, in concentrations higher than MIC (MIC \times 2 and MIC \times 4). In the presence of these concentrations of ceftazidime, no colonies of the initial strains should be developed^{6,21,22}. Nevertheless, an unexpectedly high number of

Table 1
Hydrolysis of cefazolin (% in 10 sec) by original strains of *Pseudomonas aeruginosa* and by strains that developed resistance in the presence of concentrations of ceftazidime equal to MIC \times 2 and MIC \times 4

Original strain of <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Strain developed in the presence of ceftazidime MIC \times 2	Strain developed in the presence of ceftazidime MIC \times 4
20	28	26
36	33	73
23	10	10
21	29	28
21	–	–
25	–	–
20	–	–
18	–	–
15	23	26
28	23	–

*MIC – Minimal Inhibitory Concentration

Discussion

Development of resistance to the antipseudomonal penicillins and cephalosporins, mediated by hyperproduction of the chromosomal cephalosporinase AmpC, is a major problem in the treatment of *Ps. aeruginosa* infections¹⁵. Inducible AmpC

resistant strains was observed. In 20 cultures, 11 clones of resistant strains of *Ps. aeruginosa* were developed (a total of 55%); 6 clones of resistant strains were developed in the presence of a concentration of ceftazidime equal to MIC \times 2 (60%) and 5 clones of resistant strains were developed in the presence of a concentration of ceftazidime equal to MIC \times 4 (50%).

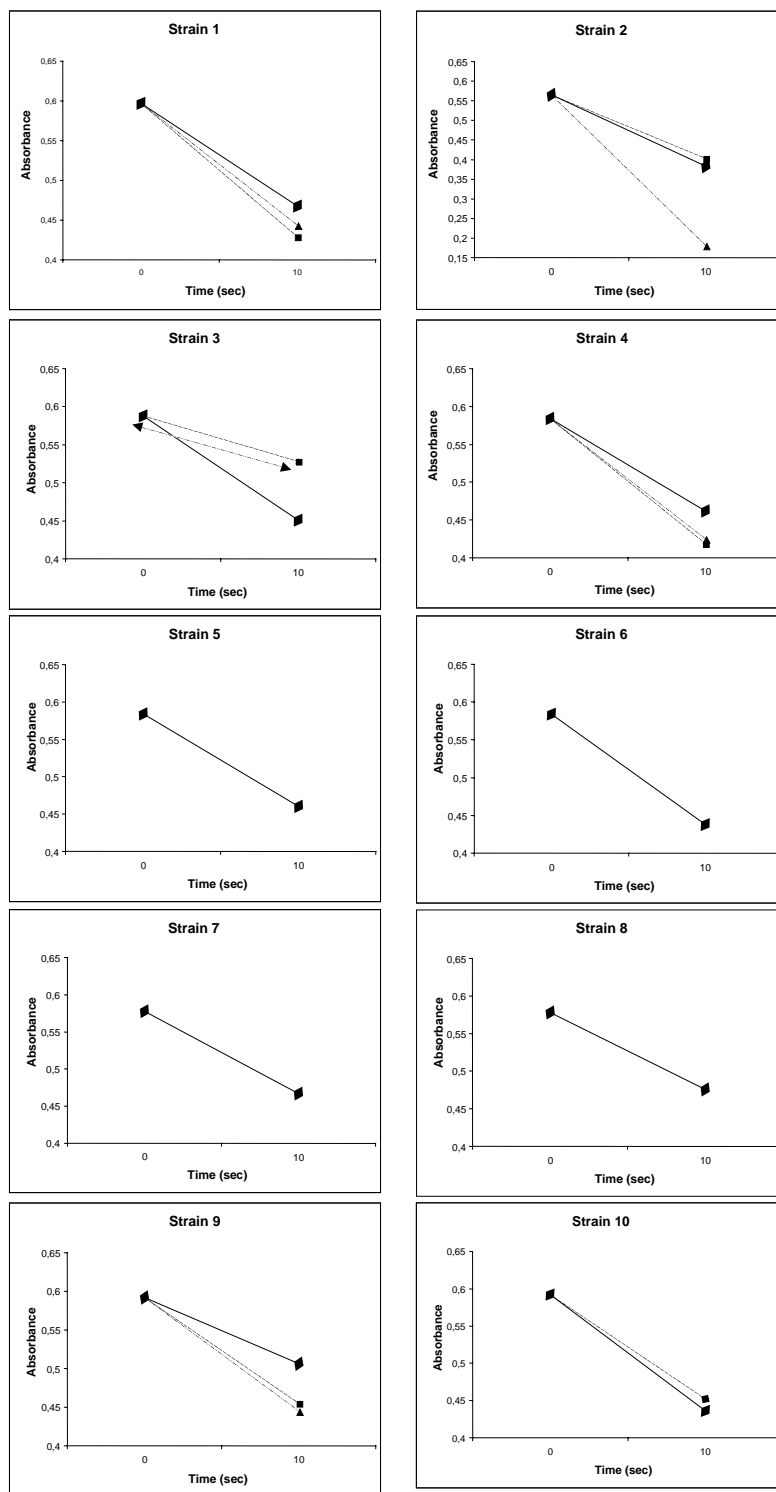


Fig. 1 – Hydrolysis of cefazolin by enzymes produced by the original and resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*

Hydrolysis of cefazolin was estimated by measuring the change of its absorbance on 272 nm using a *Shimadzu* 160A spectrophotometer.

—◆— Hydrolysis of cefazolin by enzymes produced by the original strains of *Pseudomonas aeruginosa*; ---■--- hydrolysis of cefazolin by enzymes produced by resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*, which were developed during culture in the presence of ceftazidime in concentration equal to MIC×2; ---▲--- hydrolysis of cefazolin by enzymes produced by resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*, which were developed during culture in the presence of ceftazidime in concentration equal to MIC×4

This number of resistant strains seems to be extremely high but it is consistent to the rapidity with which bacteria produce mutants (frequency 10⁻⁵ to 10⁻⁸)²⁵⁻²⁷. This means that commonly used treatments such as the currently popular expanded spectrum 3rd generation cephalosporins are, in

turn, compromised. The consequences of this type of antibiotic nullification are highly important if we consider that: 1) the clinical strains of *Ps. aeruginosa*, which were used, were not only highly sensitive to ceftazidime but also multisensitive to the most potent and highly effective cephalosporins,

the strains of *Ps. aeruginosa* were cultivated in concentrations of ceftazidime considerably higher than MIC (MIC×2 and MIC×4).

In our study seven out of eleven resistant strains presented a higher hydrolysing capacity than original strains and four out of eleven resistant strains presented a lower hydrolysing capacity than original strains. This means that in four out of eleven strains, resistance was developed by a mechanism not associated with derepressed expression of chromosomal AmpC. Other mechanisms of developing resistance must be implicated in these cases, like decreased permeability and upregulation of the efflux system^{31–37}.

The present findings, which were observed in our study *in vitro*, reflect also the *in vivo* tendency of *Ps. aeruginosa* to develop resistant strains during chemotherapy with ceftazidime, and finally the probability of therapeutic failure. This probability seems to be higher than expected, and can be developed in a very short time. Fortunately, our immune system protects us against resistant strains developed during chemotherapy, and so, results of this phenomenon may not be dramatic in all cases. However, in immunocompromised patients and in severely ill patients of ICU, the danger of therapeutic failure is very high and the risk of death is not infrequent. In fact, the rapidity with which *Ps. aeruginosa* produces resistant strains ensures that commonly used treatments such as the currently popular antipseudomonal cephalosporin, ceftazidime, may be proved ineffective. Although there are modified double-disk tests for the detection of *Enterobacteriaceae* producing basal AmpC β-lactamases⁷, there are no recommendations for the detection of these enzymes in *Ps. aeruginosa*. On the other hand, there is no available test to predict which strains carry inducible

AmpC enzymes²² or which mutations will be developed during treatment.

Conclusion

Our study indicates that *Ps. aeruginosa* producing basal AmpC β-lactamases presents a high tendency to develop resistant strains after exposure to ceftazidime *in vitro*, regardless of the susceptibility test results. This tendency reflects a similar effect *in vivo*, which may lead to therapeutic failure in immunocompromised patients. In clinical practice, it is probable that development of resistance during treatment may occur more rapidly and more frequently than we expected. Special care should be taken for ICU patients, as the kind of mutations that are developed during treatment cannot be predicted.

Resistant strains that were developed in our study expressed higher cephalosporinase activity than original strains, suggesting derepression of chromosomal β-lactamases in most cases. Our model offers a simple, inexpensive and rapid method for detecting resistance of *Ps. aeruginosa* due to derepression of β-lactamases, and for discriminating mutants with derepressed β-lactamases from mutants that developed other mechanisms of resistance.

Acknowledgments

The authors would like to thank Professor S. Alexiou-Daniel, Dr E. Tsiakiri and Dr D. Katsarkas for their help in collecting clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*.

R E F E R E N C E S

1. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulaşizmoglu L, Klugman KP, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001; 39(6): 2206–12.
2. De Champs C, Poirel L, Bonnet R, Sirot D, Chanal C, Sirot J, et al. Prospective survey of beta-lactamases produced by ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated in a French hospital in 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(9): 3031–4.
3. Hoiby N. Understanding bacterial biofilms in patients with cystic fibrosis: current and innovative approaches to potential therapies. *J Cyst Fibros* 2002; 1(4): 249–54.
4. Hauser AR, Sriram P. Severe *Pseudomonas aeruginosa* infections. Tackling the conundrum of drug resistance. *Postgrad Med* 2005; 117(1): 41–8.
5. Li XZ, Ma D, Livermore DM, Nikaido H. Role of efflux pump(s) in intrinsic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: active efflux as a contributing factor to beta-lactam resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38(8): 1742–52.
6. Livermore DM. beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8(4): 557–84.
7. Pitout JD, Reisbig MD, Venter EC, Church DL, Hanson ND. Modification of the double-disk test for detection of *enterobacteriaceae* producing extended-spectrum and AmpC beta-lactamases. *J Clin Microbiol* 2003; 41(8): 3933–5.
8. Neonakis IK, Scoulica EV, Dimitriou SK, Gikas AI, Tselentis YJ. Molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases produced by clinical isolates in a university hospital in Greece: detection of SHV-5 in *Pseudomonas aeruginosa* and prevalence of SHV-12. *Microb Drug Resist* 2003; 9(2): 161–5.
9. Mavroidi A, Tzelepi E, Tsakris A, Miriagou V, Sofianou D, Tzouveleki LS. An integron-associated beta-lactamase (IBC-2) from *Pseudomonas aeruginosa* is a variant of the extended-spectrum beta-lactamase IBC-1. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48(5): 627–30.
10. Mavroidi A, Tsakris A, Tzelepi E, Pournaras S, Loukova V, Tzouveleki LS. Carbapenem-hydrolysing VIM-2 metallo-beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* from Greece. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(6): 1041–2.
11. Pournaras S, Tsakris A, Maniati M, Tzouveleki LS, Maniatis AN. Novel variant (bla(VIM-4)) of the metallo-beta-lactamase gene bla(VIM-1) in a clinical strain of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(12): 4026–8.
12. Pournaras S, Maniati M, Petinaki E, Tzouveleki LS, Tsakris A, Legakis NJ, et al. Hospital outbreak of multiple clones of *Pseudomonas aeruginosa* carrying the unrelated metallo-beta-lactamase gene variants blaVIM-2 and blaVIM-4. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(6): 1409–14.

13. Tsakris A, Tassios PT, Polydorou F, Papa A, Malaka E, Antoniadis A, et al. Infrequent detection of acquired metallo-beta-lactamases among carbapenem-resistant *Pseudomonas* isolates in a Greek hospital. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9(8): 846–51.
14. Livermore DM. Clinical significance of beta-lactamase induction and stable derepression in gram-negative rods. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6(4): 439–45.
15. Juan C, Moyá B, Pérez JL, Oliver A. Stepwise upregulation of the *Pseudomonas aeruginosa* chromosomal cephalosporinase conferring high-level beta-lactam resistance involves three AmpD homologues. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(5): 1780–7.
16. Livermore DM, Brown DF. Detection of beta-lactamase-mediated resistance. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48 Suppl 1: 59–64.
17. Langaee TY, Gagnon L, Huletsky A. Inactivation of the ampD gene in *Pseudomonas aeruginosa* leads to moderate-basal-level and hyperinducible AmpC beta-lactamase expression. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(3): 583–9.
18. Andrews JM. Determination of minimum inhibitory concentrations. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48 Suppl 1: 5–16.
19. Andrews JM. BSAC Working Party on Susceptibility Testing. BSAC standardized disc susceptibility testing method (version 7). *J Antimicrob Chemother* 2008; 62(2): 256–78.
20. British Pharmacopoeia Online 2008. Available from: www.pharmacopoeia.co.uk/2007/index.htm
21. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005; 352(4): 380–91.
22. Medeiros AA. Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics. *Clin Infect Dis* 1997; 24 Suppl 1: S19–45.
23. Dunne WM Jr, Hardin DJ. Use of several inducer and substrate antibiotic combinations in a disk approximation assay format to screen for AmpC induction in patient isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., and *Serratia* spp. *J Clin Microbiol* 2005; 43(12): 5945–9.
24. Williams RJ, Livermore DM, Lindridge MA, Said AA, Williams JD. Mechanisms of beta-lactam resistance in British isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol* 1984; 17(3): 283–93.
25. Gwynn MN, Rolinson GN. Selection of variants of Gram-negative bacteria with elevated production of type 1 beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother* 1983; 11(6): 577–81.
26. Lindberg F, Normark S. Contribution of chromosomal beta-lactamases to beta-lactam resistance in enterobacteria. *Rev Infect Dis* 1986; 8 Suppl 3: S292–304.
27. Wiedemann B. Genetic and biochemical basis of resistance of Enterobacteriaceae to beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 Suppl B: 31–8.
28. Bagge N, Ciofu O, Hentzer M, Campbell JI, Givskov M, Hoiby N. Constitutive high expression of chromosomal beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* caused by a new insertion sequence (IS1669) located in ampD. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(11): 3406–11.
29. Schmidtke AJ, Hanson ND. Model system to evaluate the effect of ampD mutations on AmpC-mediated beta-lactam resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(6): 2030–7.
30. Sanders CC, Sanders WE Jr. beta-Lactam resistance in gram-negative bacteria: global trends and clinical impact. *Clin Infect Dis* 1992; 15(5): 824–39.
31. Köhler T, Micbea-Hamzehpour M, Epp SF, Pechere JC. Carbapenem activities against *Pseudomonas aeruginosa*: respective contributions of OprD and efflux systems. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(2): 424–7.
32. Cavallo JD, Plesiat P, Couetdic G, Leblanc F, Fabre R. Groupe d'Etude de la Résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux Bêta-lactamines (GERPB). Mechanisms of beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: prevalence of OprM-overproducing strains in a French multicentre study (1997). *J Antimicrob Chemother* 2002; 50(6): 1039–43.
33. Adeyoye L, Sutherland A, Srikumar R, Poole K. The mexR repressor of the mexAB-oprM multidrug efflux operon in *Pseudomonas aeruginosa*: characterization of mutations compromising activity. *J Bacteriol* 2002; 184(15): 4308–12.
34. Hirakata Y, Poole K, Srikumar R, Kamibira S, Kobno S, Goth N et al. Multidrug efflux systems play an important role in the invasiveness of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Exp Med* 2002; 196(1): 109–18.
35. Cao L, Srikumar R, Poole K. MexAB-OprM hyperexpression in NalC-type multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: identification and characterization of the nalC gene encoding a repressor of PA3720-PA3719. *Mol Microbiol* 2004; 53(5): 1423–36.
36. Hocquet D, Nordmann P, El Garch F, Cabanne L, Plesiat P. Involvement of the MexXY-OprM efflux system in emergence of cefepime resistance in clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(4): 1347–51.
37. Poole K, Srikumar R. Multidrug efflux in *Pseudomonas aeruginosa*: components, mechanisms and clinical significance. *Curr Top Med Chem* 2001; 1(1): 59–71.

The paper received on September 23, 2008.



Efikasnost kombinovane terapije peginterferonom alfa-2a i ribavirinom kod intravenskih korisnika opijatnih sredstava sa hroničnim hepatitisom C

Efficiency of a combined peginterferon alpha-2a and ribavirin therapy in intravenous opiate substances abusers with chronic hepatitis C

Maja Jovanović, Ljiljana Konstantinović, Velimir Kostić, Miodrag Vrbić,
Lidija Popović

Klinički centar Niš, Klinika za zarazne bolesti, Niš, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Najznačajniji etiološki faktor hronične bolesti jetre koja progredira u terminalnu insuficijenciju je hepatitis C virusna (HCV) infekcija. Intravenska (*iv*) zloupotreba droge glavni je uzrok širenja HCV infekcije. Zato, terapija *iv* korisnika opijatnih sredstava sa hroničnim hepatitisom C (HHC) od velike je važnosti za sniženje incidencije ove bolesti. Cilj rada bio je da se ispita efikasnost kombinovane terapije peginterferonom alfa-2a i ribavirinom kod intravenskih korisnika opijatnih sredstava sa HHC u odnosu na pol bolesnika, genotip HCV, stepen fibroze i dužinu trajanja HCV infekcije pre započinjanja terapije. **Metode.** Ispitivanje je obavljeno kod 31 *iv* korisnika opijatnih sredstava sa hroničnim hepatitisom C. Svim bolesnicima, pored standardnih laboratorijsko-morfoloških pretraga, PCR metodom određen je broj kopija HCV, ispitan genotip HCV i urađena biopsija jetre. Bolesnici su podeljeni u dve grupe u odnosu na genotip. Bolesnici sa genotipom HCV 1 i 4 ($n = 18$) lečeni su 48 nedelja, a sa genotipom 2 i 3 ($n = 13$) 24 nedelje. **Rezultati.** Kombinovana terapija peginterferonom alfa-2a i ribavirinom rezultirala je stabilnim virusološkim odgovorom kod 93,5% bolesnika, što je predstavljalo statistički značajnu efikasnost u lečenju HHC kod *iv* korisnika opijatnih sredstava ($p < 0,001$). Statistički značajna razlika u odgovoru na terapiju između grupa bolesnika formiranih prema polu, genotipu HCV, stepenu fibroze jetre i dužini trajanja HCV infekcije do započinjanja terapije nije zabeležena. **Zaključak.** Terapija *iv* korisnika opijatnih sredstava sa HHC ima svoje specifičnosti, a ovi bolesnici zahtevaju specijalni tretman. Efikasnost kombinovane terapije peginterferonom alfa-2a i ribavirinom bila je podjednaka u grupama bolesnika formiranim prema polu, genotipu, stepenu fibroze i dužini trajanja HCV infekcije. Kombinovana terapija peginterferonom alfa-2a i ribavirinom može imati visok stepen efikasnosti u lečenju ovih bolesnika.

Ključne reči:

hepatitis C, hronični; zloupotreba supstanci, intravenska; narkotici; interferon alfa-2a; ribavirin; lečenje, ishod.

Abstract

Background/Aim. The most important etiology factor of chronic liver disease that progresses into terminal insufficiency is hepatitis C virus (HCV) infection. Intravenous (*iv*) drug abuse is the main cause for spreading HCV. Thus the therapy for such patients is of extreme importance in reducing the incidence of the disease. The aim of the study was to establish efficacy of a combined therapy with peginterferon alpha-2a and ribavirin in *iv* opiate substances abusers having chronic HCV infection in relation to sex, age, genotype and level of fibrosis and duration of HCV infection before the treatment. **Methods.** Thirty one *iv* opiate substances abusers with chronic hepatitis C (HHC) were enrolled in the examination. The patients were divided according to the genotype into two groups. The patients with genotypes 1 and 4 ($n = 18$) were treated for 48 weeks, while those with genotypes 2 and 3 ($n = 13$) for 24 weeks. PCR HCV RNA, genotype determination and liver biopsy were done to each patient. **Results.** A stable virological response was achieved in 93.5% of the patients, so the therapy demonstrated statistically significant efficacy *i. v.* opiate substances abusers with HHC ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference in therapeutic response among patient groups formed according to the genotype, sex, duration of the disease and level of fibrosis ($p > 0.05$). **Conclusion.** Therapy of *iv* opiate substances abusers with HHC has its specificities, and these patients need special treatment. Efficacy of the therapy was equivalent in patient groups formed according to the sex, genotype, level of fibrosis and duration of HCV infection. A combined therapy with peginterferon alfa 2a and ribavirin has high level of success in the treatment of these patients.

Key words:

hepatitis C, chronic; substance abuse, intravenous; narcotics; interferon alpha-2a; ribavirin; treatment outcome.

Uvod

Najznačajniji etiološki faktor hronične bolesti jetre koja progredira u terminalnu hepatičnu insuficijenciju je infekcija hepatitis C virusom (HCV). Procenjuje se da oko 3% svetske populacije ima hroničnu HCV infekciju¹. Intravenska (*iv*) zloupotreba droge glavni je uzrok transmisije HCV. Međutim, najnovije epidemiološke studije uključuju i oralnu upotrebu „crack-a“ kao potencijalno nezavisnog faktora rizika od HCV infekcije. Velika je verovatnoća da su za ovo odgovorne ranice na oralnoj sluzokoži, kao i pribor za korišćenje „crack-a“².

Poslednjih 20 godina postalo je očigledno da opijati imaju značajan efekat na imuni odgovor domaćina. Naime, rezultati pojedinih eksperimentalnih studija pokazali su da morfin može ubrzati replikaciju HCV u hepatocitima³. S druge strane, uočeno je da u toku hronične HCV infekcije, antigen specifični citotoksični T-limfociti mogu imati izvesnu kontrolu nad virusnom replikacijom, ali i da mogu biti odgovorni za progresivno oštećenje jetre karakteristično za hronični hepatitis C (HHC)^{4,5}. Pored toga, izvesno je da hronična upotreba opijata vodi ka većem riziku od virusne infekcije, ubrzava virusnu replikaciju, dovodi do većeg oštećenja jetre jer smanjuje nivo glutatona u hepatocitima i dovodi do većeg stepana fibroze⁶.

Kombinovana terapija HHC peginterferonom alfa-2a i ribavirinom može biti uspešna čak i kada bolesnici ne apstiniraju od kontinuiranog korišćenja droge ili alkohola ili sva-

Metode

U studiju bio je uključen 31 *iv* korisnik opijatnih sredstava sa HHC koji su u periodu 2005–2007. godine ispitivani i lečeni u Klinici za zarazne bolesti Kliničkog centra Niš. Njihova prosečna starost iznosila je $34,7 \pm 9,9$ (20–52) godine. Bilo je 25 (80,7%) muškaraca i šest (19,3%) žena, od kojih je ukupno 27 (87,1%) bilo mlade od 40 godina. Svi ispitanici, pre uključanja u studiju imali su povišenu aktivnost transaminaza u serumu, u periodu dužem od šest meseci, a nijedan nije imao pridruženu HBV, niti HIV infekciju. Pre otpočinjanja terapije polimerizacijom nukleinskih kiselina (PCR) kod svih bolesnika urađen je kvalitativni i kvantitativni HCV RNA test, određen je genotip HCV (PCR, Roche Amplicor) i napravljena je evaluacija uzoraka biopsije jetre. Broj kopija HCV u mililitru seruma kretao se od 109 830 do 12 231 000 ($\bar{x} = 1\,548\,630$).

Prema genotipu HCV bolesnici su bili podeljeni u dve grupe, prva sa genotipom 1 i 4 koji je registrovan kod 18 (58,1%) bolesnika, druga sa genotipom 2 i 3 koji je registrovan kod 13 (41,9%) bolesnika. Prema stepenu fibroze jetre svi bolesnici bili su podeljeni u tri grupe. U prvoj grupi sa stepenom fibroze 1 bilo je 13 (42,0%), a u drugoj i trećoj grupi sa stepenom fibroze 2, odnosno 3 bilo je po devet (29,0%) bolesnika.

Osnovni podaci o bolesnicima, zastupljenost pojedinih genotipova HCV i rezultati analize patohistoloških nalaza biopsije jetre prikazani su u tabeli 1.

Tabela 1
Demografski podaci, stepen fibroze jetre i genotip HCV kod intravenskih korisnika opijatnih sredstava sa hroničnim hepatitisom C

Osnovne karakteristike	Broj (%) bolesnika u odnosu na genotip HCV		Ukupno (n = 31)
	Genotip 1 i 4 (n = 18)	Genotip 2 i 3 (n = 13)	
Muškarci	14 (77,8)	11 (84,6)	25 (80,7)
prosečna starost (god.)	$34,7 \pm 9,9$	$31,8 \pm 5,2$	$33,4 \pm 4,2$
Žene	4 (22,2)	2 (15,4)	6 (19,3)
prosečna starost (god.)	$30,0 \pm 6,8$	$33,0 \pm 4,2$	$30,8 \pm 6,2$
Godine do terapije	$3,3 \pm 1,8$ (1,5–6,0)	$2,1 \pm 1,7$ (0,5–4,0)	$2,87 \pm 1,30$ (0,5–6,0)
Stepen fibroze jetre			
Stepen 1	8 (44,4)	5 (38,5)	13 (42,0)
Stepen 2	5 (27,8)	4 (30,8)	9 (29,0)
Stepen 3	5 (27,8)	4 (30,8)	9 (29,0)

kodnevno uzimaju metadon. Terapija odvikavanja metadonom ublažava rizično ponašanje kojim HCV može da se širi ili da kompromituje režim terapije i nije kontraindikacija za terapiju hronične HCV infekcije. Najnoviji podaci sugerišu da povišeni nivoi replikacije HCV mogu biti uzrokovani opijatima kao i da se njihovim naglim prestankom korišćenja može narušiti odgovor na terapiju^{7–10}. Prema tome, sigurno je da terapija *iv* korisnika opijatnih sredstava sa HHC ima svoje specifičnosti i da ovi bolesnici zahtevaju specijalni tretman tokom lečenja.

Cilj ovog rada bio je da se ispita efikasnost kombinovane terapije peginterferonom alfa-2a i ribavirinom kod *iv* korisnika opijatnih sredstava sa HHC u odnosu na pol bolesnika, genotip HCV, stepen fibroze i dužinu trajanja HCV infekcije pre započinjanja terapije.

Terapija peginterferonom alfa-2a i ribavirinom kod bolesnika sa genotipom 1 i 4 sprovedena je u trajanju od 48 nedelja, dok su bolesnici sa genotipom 2 i 3 terapiju dobijali u toku 24 nedelje. Peginterferon ordiniran je u dozi od 180 μ g potkožno, jednom nedeljno. Ribavirin ordiniran je u dozi od 800 do 1 200 mg dnevno. Doze peginterferona i ribavirina korigovane su po potrebi zbog prisustva neželjenih efekata i to pre svega smanjenja broja leukocita, trombocita i/ili eritrocita. Period praćenja svih bolesnika uključenih u studiju bio je 24 nedelje. Procena efikasnosti terapije vršena je na osnovu postizanja stabilnog virusološkog odgovora (SVO), što je procenjivano negativnim PCR HCV RNA testom šest meseci po završenoj terapiji.

Za obradu podataka korišćeni su Studentov *t* test, χ^2 test ili Fisherov test egzaktno verovatnoće i Mann-Whitney

U test. McNemar test korišćen je u dokazivanju efikasnosti primenjene terapije. Povezanost stepena fibroze jetre i efikasnosti terapije ispitivani su primenom χ^2 testa za linearni trend (χ^2 for linear trend).

Za unos i statističku obradu podataka korišćen je SPSS for Windows (Ver. 10.0) i Epi Info 6 (Version 6.04). Vrednosti $p < 0,05$ uzete su kao statistički značajne.

Rezultati

Iz tabele 1 vidi se da su muškarci u proseku bili stariji od žena ($33,4 \pm 4,2$ prema $30,8 \pm 6,2$), kao i da je prosečna starost muškaraca sa genotipom 2 i 3 ($31,8 \pm 5,2$ godina), u odnosu na grupu sa genotipom 1 i 4 ($34,7 \pm 9,9$ godina) bila niža, dok su žene sa genotipom 2 i 3 bile starije od onih sa genotipom 1 i 4 ($33,0 \pm 4,2$ prema $30,0 \pm 6,8$ godina). Međutim, statistički značajna razlika u godinama nije nađena između podgrupa bolesnika. U životnom dobu 20–29 godina bilo je devet (29,0%) bolesnika, 30–39 godina 18 (58,1%), a ≥ 40 godina imalo je četiri (12,9%) bolesnika. Među njima pet (27,8%) iz prve, 10 (55,6%) iz druge i tri (16,6%) iz treće grupe imali su genotip 1 i 4. Zastupljenost genotipa 1 i 4 odnosno 2 i 3 u pojedinim podgrupama nije se značajno razlikovala.

Vreme proteklo od postavljanja dijagnoze HHC do uključivanja u studiju, odnosno do otpočinjanja terapije u celoj grupi bolesnika iznosilo je $2,9 \pm 1,3$ godina. Ovaj period je kod bolesnika sa genotipom 1 i 4, u odnosu na bolesnike sa genotipom 2 i 3, bio duži ($3,3 \pm 1,8$ prema $2,1 \pm 1,7$), ali to nije bilo statistički značajno.

Podaci prikazani u tabeli 1 pokazuju da su genotip HCV 1 i 4 bili nešto češće zastupljeni kod žena, a 2 i 3 kod muškaraca, ali bez statističke značajnosti. Takođe, uočava se da je najviše bilo bolesnika sa prvim stepenom fibroze jetre pri čemu su kod njih češće, ali ne i statistički značajno, registrovani genotip 1 i 4 HCV. Kod bolesnika sa stepenom fibroze jetre 2 i 3 češće su registrovani genotip 2 i 3 HCV, ali, takođe, bez statističke značajnosti.

U tabeli 2 prikazan je efekat kombinovane antivirusne terapije peginterferonom alfa-2a i ribavirinom kod *iv* korisnika opijatnih sredstava. Stabilni virusološki odgovor registrovan je kod ukupno 29 (93,5%) bolesnika, koji su istovremeno imali i normalne vrednosti aktivnosti transaminaza u serumu (rezultati nisu prikazani tabelarno). Kod dva (6,5%) bolesnika, kod kojih nije zabeležen SVO, odnosno kod kojih

je PCR HCV RNK ostao pozitivan, aktivnost serumskih transaminaza bila je povećana. U jednom slučaju radilo se o muškarcu sa genotipom HCV 1b, a u drugom o ženi sa genotipom 3.

Muškarci u odnosu na žene imali su bolji SVO (96,0% prema 83,3%), ali ta razlika nije bila statistički značajna. Između grupa *iv* korisnika opijatnih sredstava sa HHC, formiranih prema genotipu HCV nije bilo statistički značajne razlike u pogledu efikasnosti terapije, odnosno SVO (94,4% prema 92,3%). Među njima bolji SVO u grupi sa genotipom 1 i 4 HCV imale su žene, a u grupi sa genotipom 2 i 3 muškarci, ali ta razlika, takođe, nije bila statistički značajna.

U grupi bolesnika sa prvim stepenom fibroze jetre, u odnosu na bolesnike sa stepenom fibroze 2 i 3, SVO je bio slabiji (84,6% prema 100,0%), što je registrovano i u podgrupama bolesnika formiranim prema genotipu, ali to nije bila statistički značajna razlika (tabela 2). U ovoj grupi, bolesnici sa genotipom 1 i 4 imali su nešto bolji SVO u odnosu na grupu sa genotipom 2 i 3 (87,5% prema 80,0%); međutim, ova razlika takođe nije bila statistički značajna.

Diskusija

Najčešći put prenošenja HCV u razvijenim zamljama je korišćenje zajedničke igle među *iv* narkomanima. Pošto se jednom inficiraju HCV, procenjuje se da 15–40% ovih bolesnika spontano eliminiše virus, dok većina razvije hroničnu infekciju^{6, 11}. Nekoliko faktora može da ubrza progresiju bolesti jetre. Faktori za koje se pokazalo da ubrzavaju progresiju u cirozu su upotreba alkohola, starije životno doba pri inficiranju, muški pol i koinfekcija sa HBV i/ili HIV¹².

Prema podacima iz literature oko 90% *iv* korisnika opijatnih sredstava u svetu inficirano je HCV¹³. Intravenski korisnici opijatnih sredstava sa HHC zahtevaju specijalni tretman i trenutno čine najveću grupu bolesnika kod kojih je neophodno lečenje.

Postoji nekoliko izazova u lečenju HHC kod *iv* korisnika opijatnih sredstava. Tako na primer, psihijatrijske bolesti, neprilagodjenost na tretman, rizik od reinfekcije, socijalna pitanja, ali i druga komorbidna medicinska stanja stalna su prepreka u lečenju ovih bolesnika. I pored toga, zavisnici od opijata mogu se lečiti, ali njihov tretman zahteva ozbiljno nadgledanje, specijalna materijalna sredstva i neprekidnu saradnju sa specijalistima za bolesti zavisnosti^{14, 15}.

Tabela 2
Stabilni virusološki odgovor kod intravenskih korisnika opijatnih sredstava sa hroničnim hepatitisom C u odnosu na pol, stepen fibroze jetre i genotip HCV

Osnovne karakteristike	Broj (%) bolesnika sa stabilnim virusološkim odgovorom (SVO)		
	Genotip 1 i 4 (n = 18)	Genotip 2 i 3 (n = 13)	Ukupno (n = 31)
Muškarci	13 (96,0)	11 (100,0)	24 (96,0)
Žene	4 (100,0)	1 (50,0)	5 (83,3)
Ukupno	17 (94,4%)	12 (92,3)	29 (93,5)
Stepen fibroze jetre			
stepen 1	7 (87,5)	4 (80,0)	11 (84,6)
stepen 2	5 (100,0)	4 (100,0)	9 (100,0)
stepen 3	5 (100,0)	4 (100,0)	9 (100,0)
Ukupno	17 (94,4%)	12 (92,3)	29 (93,5)

Kombinovana terapija peginterferonom alfa-2a i ribavirinom preporučuje se kao standard kod HHC i ona je efikasnija nego ranije uobičajena terapija interferonom alfa-2a i ribavirinom. Aspekti efikasnosti terapije i neželjena dejstva moraju biti uravnoteženi. Hadziyannis i sar.¹⁶ kod bolesnika sa HCV genotipom 1, uz terapiju peginterferonom alfa-2a primenjuju i standardnu dozu ribavirina u trajanju od 48 nedelja, dok bolesnike sa genotipom 2 i 3 tretiraju peginterferonom alfa-2a i nižom dozom ribavirina u trajanju od 24 nedelje.

Rezultati III faze multicentrične studije nemačkih autora kod *iv* korisnika opijatnih sredstava sa HHC lečenih peginterferonom alfa-2a i ribavirinom pokazuju da je 48,9% bolesnika postiglo SVO. Međutim, SVO kod bolesnika sa genotipom HCV 1 iznosio je 39,9%, pri čemu je niži broj kopija HCV bio povezan sa boljim SVO. S druge strane, bolesnici sa genotipom HCV 2 i 3 imali su SVO kod 67,9% slučajeva, a broj kopija HCV pre tretmana nije bio od većeg značaja u pogledu odgovora na terapiju. U našoj studiji SVO imalo je 93,5% bolesnika, što je značajno bolji odgovor na terapiju nego u studiji Witthöfta i sar.¹⁷, pri čemu genotip HCV nije značajno uticao na efekat terapije. Rezultati, slični našima, u lečenju *iv* korisnika opijatnih sredstava sa HHC peginterferonom alfa-2a i ribavirinom, prezentovani su u velikoj norveškoj pilot studiji iz 2007. godine prema kojoj je 94% *iv* korisnika imalo SVO⁹. Inače, poznato je da se bolesnici sa HHC selektuju u različite grupe prema genotipu HCV zbog različite patogenosti i odgovora na antivirusnu terapiju, što u našoj studiji nije potvrđeno^{16, 18}. Uočeno je da je kod bolesnika muškog pola SVO bio 96%, a kod žena 83,3%, ali to nije bilo statistički značajno. Takođe, ni kod bolesnika sa različitim stepenom fibroze jetre nije bilo značajne razlike u pogledu SVO, mada su bolesnici sa stepenom fibroze jetre 1 imali najslabiji odgovor na terapiju, posebno oni sa genotipom HCV 2 i 3 (u 80,0% slučajeva), što nije u skladu sa rezultatima drugih autora¹⁷.

Intravenski korisnici opijatnih sredstava sa HHC na terapiji odvikavanja pokazuju značajno bržu progresiju bolesti u fibrozu i cirozu jetre u poređenju sa bolesnicima sa HHC koji ne koriste opijatne supstance. Sylvestre,¹⁹ ističe da je prosečan stepen fibroze kod bolesnika na terapiji metadonom 2,6 i da je mnogo viši nego kod onih koji nisu *iv* korisnici opijatnih sredstava. Ovo je još jedan od veoma važnih razloga za primenu terapije peginterferonom alfa-2a i ribavirinom kod ove relativno mlade populacije bolesnika sa HHC.

Razlozi postojanja poteškoća u lečenju narkomana sa HHC leže u dejstvu psihostimulanasa na ekspresiju interferona. Metamfetamin, kao veoma često upotrebljavan psihostimulans, inhibiše intracelularnu ekspresiju alfa interferona u hepatocitima, što je povezano sa pojačanom replikacijom HCV. Takođe, on kompromituje efekat alfa interferona. Mehanizam dejstva je inhibicija ekspresije signalnih prenosioca i aktivatora transkripcije 1, ključnog modulatora interferon-

posredovanog imunskog i biološkog odgovora. Pored toga, on indukuje i nishodni put ekspresije faktora regulacije interferona 5, presudnog transkripcionog faktora koji aktivira metabolički put interferona²⁰⁻²².

Prevalentni HCV genotipovi variraju u različitim geografskim područjima. Distribucija ovih genotipova može varirati u jednom delu u funkciji vremena. Svi do sada poznati HCV genotipovi su hepatotropni i patogeni. Međutim, smatra se da različiti genotipovi variraju po svojoj infektivnosti i patogenosti, utičući na taj način na stopu progresije u cirozu i na rizik od pojave hepatocelularnog karcinoma¹⁸. Tačnije, genotip 1b povezan je sa višim nivoima HCV RNK, bržom progresijom bolesti u cirozu i lošim odgovorom na terapiju^{23, 24}. Ali, to nije opšta pojava. Udruženost HCV tip 1b sa lošijom prognozom može biti posledica koincidencije sa drugim faktorima kao što su inficiranje transfuzijom krvi, starije životno doba pri inficiranju, muški pol i duže trajanje bolesti²⁴. Kod onih sa normalnom aktivnošću ALT i histopatološkom slikom blagog HHC dominiraju genotipovi 2 i 3, dok su genotipovi 1 i 4 učestaliji kod osoba sa izraženijim oboljenjem jetre²⁵.

Veliki procenat efikasnosti terapije u našoj studiji, može se objasniti mlađim životnim dobom bolesnika, kratkim vremenom od verifikacije HCV infekcije do početka terapije i nepostojanjem koinfekcija (HBV, HIV). Ovakvim rezultatima, svakako, doprinosi i dobra saradnja na relaciji bolesnik-lekar i postignuta velika motivisanost za obustavu uzimanja narkotika i alkohola.

U ovoj studiji samo kod dva bolesnika nije postignut efekat terapije. U jednom slučaju, radilo se o muškarcu starom 38 godina sa genotipom HCV 1b i stepenom fibroze 1, kod koga je infekcija verifikovana 2001. godine. Kod njega broj kopija HCV pre započinjanja terapije iznosio je 1 406 017 po mililitru seruma, u 24. nedelji 295 590, a nakon 48 nedelja 1 152 201. Drugi bolesnik bila je žena, stara 37 godina sa genotipom 3 i početnim oštećenjem jetre, kod koje je HCV infekcija registrovana 2005. godine. Broj kopija HCV pre započinjanja terapije kod ove bolesnice iznosio je 633 771 po mililitru, a nakon 24 nedelje od početka terapije 6 264 000. Dobra saradnja uspostavljena je sa oba bolesnika, što je rezultiralo obustavom konzumacije narkotika i alkohola, tako da je razlog za neuspeh terapije, pogotovu u drugom slučaju, dosta nejasan.

Zaključak

Kombinovana terapija peginterferonom alfa-2a i ribavirinom kod *iv* korisnika opijatnih sredstava sa hroničnim hepatitisom C može imati visok stepen efikasnosti, posebno kada se uspostavi dobra saradnja na relaciji bolesnik-lekar i postigne velika motivisanost bolesnika za obustavu uzimanja narkotika i alkohola. Pol bolesnika, genotip HCV, stepen fibroze i dužina trajanja HCV infekcije pre započinjanja terapije nisu uvek presudni za njen uspeh.

L I T E R A T U R A

1. Edlin BR, Kresina TF, Raymond DB, Carden MR, Gourevitch MN, Rich JD, et al. Overcoming barriers to prevention, care, and treatment of hepatitis C in illicit drug users. *Clin Infect Dis* 2005; 40 Suppl 5: S276–85.
2. Fischer B, Powis J, Firestone Cruz M, Rudzinski K, Rehm J. Hepatitis C virus transmission among oral crack users: viral detection on crack paraphernalia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20(1): 29–32.
3. Wang CQ, Li Y, Douglas SD, Wang X, Metzger DS, Zhang T, et al. Morphine withdrawal enhances hepatitis C virus replicon expression. *Am J Pathol* 2005; 167(5): 1333–40.
4. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39(4): 1147–71.
5. National Institute of Health. Consensus Development Conference Statement. Management of Hepatitis C: 2002, June 10–12, 2002. Preliminary Draft Statement. *Hepatology* 2002; 36 (5 Suppl): 3–20.
6. Moore K, Dusheiko G. Opiate abuse and viral replication in hepatitis C. *Am J Pathol* 2005; 167(5): 1189–91.
7. Deibler P, Haasen C, Reimer J. Treatment of chronic hepatitis C within a heroine-assisted treatment program. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131(50): 2835–7. (German)
8. Sylvestre DL, Clements BJ. Adherence to hepatitis C treatment in recovering heroin users maintained on methadone. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19(9): 741–7.
9. Krook AL, Stokka D, Heger B, Nygaard E. Hepatitis C treatment of opioid dependants receiving maintenance treatment: results of a Norwegian pilot study. *Eur Addict Res* 2007; 13(4): 216–21.
10. Ishida JH, Peters MG, Jin C, Louie K, Tan V, Bacchetti P, et al. Influence of cannabis use on severity of hepatitis C disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(1): 69–75.
11. Onyike CU, Bonner JO, Lyketsos CG, Treisman GJ. Mania during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin. *Am J Psychiatry* 2004; 161(3): 429–35.
12. Dominguez S, Gbosn J, Valantin MA, Schruniger A, Simon A, Bonnard P, et al. Efficacy of early treatment of acute hepatitis C infection with pegylated interferon and ribavirin in HIV-infected patients. *AIDS* 2006; 20(8): 1157–61.
13. Gish RG, Afdhal NH, Dieterich DT, Reddy KR. Management of hepatitis C virus in special populations: patient and treatment considerations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(4): 311–8.
14. Butt AA, Khan UA, McGinnis KA, Skanderson M, Kent Knob C. Co-morbid medical and psychiatric illness and substance abuse in HCV-infected and uninfected veterans. *J Viral Hepat* 2007; 14(12): 890–6.
15. Sylvestre DL, Litwin AH, Clements BJ, Gourevitch MN. The impact of barriers to hepatitis C virus treatment in recovering heroin users maintained on methadone. *J Subst Abuse Treat* 2005; 29(3): 159–65.
16. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140(5): 346–55.
17. Witthöft T, Möller B, Wiedmann KH, Maus S, Link R, Lohmeyer J, et al. Safety, tolerability and efficacy of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C in clinical practice: The German Open Safety Trial. *J Viral Hepat* 2007; 14(11): 788–96.
18. Dusheiko G, Schmilowitz-Weiss H, Brown D, McOmish F, Yap PL, Sherlock S, et al. Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology* 1994; 19(1): 13–8.
19. Sylvestre D. Hepatitis C treatment in drug users: perception versus evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18(2): 129–30.
20. Rodriguez Torres M. Treatment of hepatitis C virus infection in drug addicts. *Ann Hepatol* 2006; 5(Suppl 1): 60–2.
21. Ye L, Peng JS, Wang X, Wang YJ, Luo GX, Ho WZ. Methamphetamine enhances Hepatitis C virus replication in human hepatocytes. *J Viral Hepat* 2008; 15(4): 261–70.
22. Schaefer M, Heinz A, Backmund M. Treatment of chronic hepatitis C in patients with drug dependence: time to change the rules? *Addiction* 2004; 99(9): 1167–75.
23. Zein NN, Poterucha JJ, Gross JB Jr, Wiesner RH, Thorneau TM, Gossard AA, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C genotype 1b. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(12): 2560–2.
24. Silini E, Bottelli R, Asti M, Bruno S, Candusso ME, Brambilla S, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a case-control study. *Gastroenterology* 1996; 111(1): 199–205.
25. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001; 34(4 Pt 1): 809–16.

Rad prmljen 20. X 2008.

Hemomycin

azitromicin

500mg

prašak za rastvor za infuziju

ATC: J01FA10



- širok spektar delovanja na aerobne mikroorganizme
- brza distribucija u tkiva
- visoka tkivna koncentracija
- dugotrajna antimikrobna aktivnost
- jednostavan za doziranje
- nizak potencijal za interakcije

Indikacije:

- Vanbolnički stečena pneumonija (Chlamydia pneumoniae, Haemophilus influenzae, Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis, Mycoplasma pneumoniae, Staphylococcus aureus ili Streptococcus pneumoniae, kada je potrebno inicijalno parenteralno lečenje)
- Inflamatorna bolest karlice (Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae ili Mycoplasma hominis, kada je potrebno inicijalno parenteralno lečenje)

 Hemofarmhospitalogica



Zenix

linezolid

600mg

10 film tableta

Oksazolidinoni - korisna terapijska alternativa

indikovan u lečenju:

- rezistentnih gram-pozitivnih infekcija
- nozokomijalne pneumonije
- vanbolničkih pneumonija
- komplikovanih infekcija i kože mekih tkiva

Zenix (linezolid) nudi korisnu terapijsku alternativu kod sve učestalije pojave rezistentnih mikroorganizama, tamo gde konvencionalno lečenje nema rezultata ili gde se ne toleriše. Odlična oralna bioraspodivnost leka daje mogućnost da se mnoge infekcije koje su do sada lečene dugotrajnom intravenskom, antibakterijskom terapijom, mogu lečiti ranim prelaskom na oralnu terapiju. To ujedno omogućava prevodjenje pacijenata na ambulantno lečenje.

 Hemofarmhospitalogica





Povezanost pušenja cigareta i plućne tuberkuloze

Association between tobacco smoking and pulmonary tuberculosis

Vesna Škodrić Trifunović*, Branislav S. Gvozdrenović†, Dragana Jovanović*,
Violeta Vučinić*, Dušan Djurić‡, Miodrag Žunić§

Klinički centar Srbije, *Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Beograd, Srbija;

†AbC.R.O. Inc, Serbia, Beograd, Serbia; ‡Medicinski fakultet, Kragujevac, Srbija;

§Hemofarm a. d, predstavništvo u Beogradu, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Mnogobrojne studije procenjuju uticaj duvan-skog dima na razvoj tuberkuloze (TB), a dobijeni rezultati ukazuju na to da se i pušenje može smatrati važnim faktorom rizika od TB. Cilj ovog rada bio je analiza uticaja pušenja na pojavu i klinički tok TB. **Metode.** Analizirani su podaci iz istorija bolesti 192 obolela od TB (124 muškog i 68 ženskog pola) hospitalizovana u Institutu za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd u periodu od 2005. do 2007. godine. **Rezultati.** Rezultati analize pokazuju znatno veću učestalost pušača (63,5%), nego nepušača (36,5%) među obolelima od TB pluća. Najveći broj pušača (73,8%) pripada srednjem životnom dobu (35–54 godine). Najveći broj nepušača (64,3%) bili su stariji od 55 godina. Odnos polova među pušačima pokazuje dominaciju muškaraca (80,3%). Među obolelima od TB, u grupi pušača bilo je značajno više muškaraca, dok je u grupi nepušača bilo značajno više žena ($\chi^2 = 34,402$, $p < 0,0001$). Najveći broj pušača (68,9%) pušio je dnevno više od 20 cigareta. Prosečna vrednost indeksa paklo/godine u celoj ispitivanoj grupi bolesnika bila je $32,75 \pm 18,26$. Kavitarne plućne promene verifikovane su skoro duplo češće kod pušača (64,2%), nego kod nepušača (35,8%). Među pušačima, mikroskopski pozitivan nalaz acidoalkohol-rezistentnih bacila bio je znatno češći (78%), nego kod nepušača (22%). Grupa nepušača imala je češće prateća imunodeficientna oboljenja (34%), nego grupa pušača (19%). Indeks telesne mase bio je niži (21,75) kod pušača obolelih od TB, nego kod nepušača (23,80); međutim, ova razlika nije bila statistički značajna. **Zaključak.** Među obolelima od TB postoji znatno veća učestalost pušača, nego nepušača. Pušači su češće obolevali od kavernoznih oblika TB sa pozitivnim nalazom acidoalkoholo-rezistentnih bacila u sputumu, u odnosu na nepušače.

Ključne reči:

tuberkuloza pluća; pušenje; bolesnici; faktori rizika; pol; životno doba, faktori.

Abstract

Background/Aim. Numerous studies evaluate the influence of tobacco smoking on the tuberculosis (TB) development, with the results indicating that smoking can be also considered as important risk factor in TB. The aim of this study was to assess the influence of tobacco smoking as the risk factor in the development of TB as well as in its clinical course. **Methods.** We analyzed data from the medical records of 192 consecutively hospitalized TB patients (124 males and 68 females) in the Institute of Pulmonary Diseases and Tuberculosis, Clinical Center of Serbia, Belgrade in the period from 2005 to 2007. **Results.** Among the analyzed TB patients there were more smokers (63.5%) than nonsmokers (36.5%). The majority of the smokers (73.8%) belonged to a middle age group (35–54 years) while the majority of nonsmokers (64.3%) were older than 55 years. Sex ratio among the smokers showed the domination of males (80.3%). There were significantly more males in the smoking group and more females in the nonsmoking group ($\chi^2 = 34.402$, $p < 0.0001$). Most smokers (68.9%) smoked more than 20 cigarettes daily. The average index of pack/years among all of the examined patients was 32.75 ± 18.26 . Cavitory pulmonary lesions were more frequently verified in the smokers (64.2%) than in the nonsmokers (35.8%). The sputum acid-fast bacillus smear-positive finding was more frequent in the smokers (78%) than in the nonsmokers (22%). The nonsmoking TB patients had more accompanied immunodeficient diseases (34%) than the smoking ones (19%). Body-mass index was lower in the smokers (21.75) than in the nonsmokers (23.80), although this difference did not reach the statistical significance. **Conclusion.** There are more smokers than nonsmokers in TB patients. Smokers more frequently have cavitory forms of TB with sputum acid-fast bacillus smear – positive finding than nonsmokers.

Key words:

tuberculosis, pulmonary; smoking; patients; risk factors; sex; age factors.

Uvod

Pušenje i tuberkuloza (TB) predstavljaju dva izuzetno značajna zdravstvena problema koja se uzajamno prožimaju kako sa socijalno-epidemiološkog, tako i sa kliničkog aspekta. Od TB godišnje oboli 8–10 miliona, a umre 1,7 miliona ljudi, zbog čega se TB i svrstava među glavne uzroke smrti izazvane infektivnim agensom.

Dobro je poznato da je pušenje jedan od najznačajnijih zdravstvenih problema, uprkos činjenici da je moguća prevencija ovog faktora rizika. Pušenje predstavlja i značajan uzrok prerane smrtnosti, a trend porasta smrtnosti od bolesti izazvanih duvanskim dimom iznosi od 1,7 miliona umrlih u 1985. godini do 3 miliona u 1990. godini. Predviđa se porast smrtnosti u 2020. godini na 8,4 miliona ljudi. Smatra se da je pušenje uzrok umiranja bar pola miliona ljudi umrlih od TB godišnje¹⁻⁷.

Povezanost duvanskog dima i oboljenja pluća, i to tri najčešća oboljenja: karcinoma pluća, hronične opstruktivne bolesti pluća i TB zapažena je pre više decenija. U studiji iz Engleske⁶, 1957. godine analizirani su objavljeni podaci o uticaju duvanskog dima na plućne bolesti i navedeno je da je rizik od obolevanja od TB dva do tri puta veći u odnosu na broj popušanih cigareta u toku dana (8–27/na dan). Među lekarima tog vremena smatralo se da TB kod pušača nastaje buđenjem starih ožiljaka infekcije, pre nego stečenom (egzogenom) infekcijom^{6,7}. Ispitivanja o uticaju duvanskog dima i TB nastavljena su, a studija koja je obuhvatila čak 76 589 ispitanika posle sprovedene masovne fluorografije pokazala je da učestalost TB raste srazmerno broju popušanih cigareta⁸.

Neželjeno dejstvo duvanskog dima manifestuje se na mnogim organima, ali najveće oštećenje trpe upravo pluća. Duvanski dim ima direktno dejstvo na donje respiratorne puteve, izazivajući oštećenje njihovog epitela, i to kako njihove strukture tako i funkcije. Kao posledica toga, nastaje peribronhijalna inflamacija i fibroza. Takođe, uočavaju se promene na vaskularnim strukturama i destrukcija alveola. Sva ova oštećenja prouzrokovana duvanskim dimom na kraju remete funkciju čišćenja bronhijalnog stabla. Međutim, duvanski dim može uticati i na promenu strukture patogena i njegovu adherenciju, a nekada može izazvati i abnormalnu vaskularnu permeabilnost³. Citološke studije bronhoalveolarnog lavata (BAL) pokazuju da pušači imaju povećanu celularnost, i to posebno broja makrofaga i polimorfonuklera. Broj limfocita nije promenjen, ali procenat CD4-limfocita raste, kao i odnos CD4/CD8. Narušena je i hemotaksa neutrofila u krvnim sudovima pluća⁹⁻¹¹.

Alveolarni makrofazi menjaju svoju morfologiju, pa se pored promene sastava spoljne površine mogu pojaviti i karakteristične intracitoplazmatske inkluzije. Antigen prezentujuća funkcija makrofaga može biti narušena. Nivo imunoglobulina, povećava se kako u BAL, tako i u serumu pušača. Neka istraživanja ukazuju na porast koncentracije interleukina IL-1 i IL-8 u BAL, kao i na smanjenje broja i funkcije prirodnih ćelija ubica kod pušača¹².

Neke studije navode smanjenje serumskih antioksidanasa kod pušača, kao i antioksidanasa u alveolarnim makrofa-

gama kod starijih pušača. U svakom slučaju, disbalans između nivoa oksidanasa i antioksidanasa može dovesti do oštećenja tkiva pluća kod pušača. Najnovije studije ukazuju na to da oksidativni stres izazvan pušenjem suprimira lučenje citokina odnosno suprimira antigen prezentujuću funkciju dendritičnih ćelija¹³.

Neke studije dokumentuju da je odbrambeni sistem pluća žena osetljiviji na duvanski dim, nego odbrambeni sistem pluća muškaraca³. Imuni sistem pluća brže se oštećuje kod devojaka, nego kod osoba muškog pola³. Takođe, kod dece čije majke puše pasivno pušenje izaziva slabiju imunofunkciju pluća u odnosu na decu čije majke nisu pušači¹⁴. Pasivno pušenje, posebno izlaganje dece duvanskom dimu, izgleda da povećava rizik od nastanka TB²⁻⁷.

Metode

Retrospektivnom analizom obrađeni su podaci iz istorija bolesti 192 obolela od TB pluća, hospitalizovana u periodu od 2005. do 2007. godine u Institutu za plućne bolesti i tuberkulozu Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Dijagnoza TB bila je postavljena bakteriološkim pregledom sputuma ili patohistološkim pregledom bioptičkog materijala uzetog tokom bronhološskog ispitivanja. U ispitivanoj grupi obolelih od TB analizirani su sledeći epidemiološki i klinički parametri: pol, životno doba, indeks telesne mase (računato prema formuli: telesna masa/visina², kg/m²), kliničko-radiološka proširenost bolesti, bakteriološki nalaz sputuma, prisustvo drugih faktora rizika od tuberkuloze (infekcija virusom humane stečene imunodefijencije – HIV, stepen uhranjenosti, prisustvo pridruženih bolesti). Potom, analizirani su kliničko-epidemiološki parametri upoređivani međusobno između grupe pušača i nepušača. Grupa pušača je podeljena prema broju popušanih cigareta na lake pušače (broj popušanih cigareta/dan < 10), srednje teške (10–20) i teške (> 20).

Rezultati

Rezultati analize 192 bolesnika sa dijagnozom TB pluća prikazani su prema epidemiološkim i kliničkim karakteristikama u tabeli 1. Tuberkuloza je znatno češće bila zastupljena kod muškaraca (64%), nego kod žena (36%). Prosečno životno doba bolesnika iznosilo je 50,78 ± 16,27 godina. Analiza prema dobnim grupama pokazuje da je najveći broj obolelih, 108, u srednjoj starosnoj grupi (35–54 god) zatim da je 66 obolelih starijih od 35 godina, dok je 18 bilo mlađih od 35 godina. Mikroskopski pregled sputuma na prisustvo acidoalkohol-rezistentnih bacila (ARB) pokazao je pozitivan nalaz kod 62% ispitanika, dok je kultura Lowenstein bila pozitivna kod 90,6% bolesnika. Radiografski nalaz potvrdio je kavitarne lezije u plućima kod 64% bolesnika. Ispitivanje osoba iz kontakta sa obolelim od TB u porodici, pokazalo je da su kod tri bolesnika članovi porodice takođe bili oboleli od TB. Infekcija HIV retko je bila zastupljena u našoj ispitivanoj grupi obolelih od TB (tri HIV pozitivna bolesnika).

Dalja analiza obuhvatila je upoređivanje kliničkih i epidemioloških karakteristika između pušača i nepušača (tabela 1).

Tabela 1

Epidemiološke i kliničke karakteristike obolelih od tuberkuloze u odnosu na pušački status (n = 192)

Varijable	Ukupan broj		Pušači		Nepušači	
	n	%	n	%	n	%
Ukupan broj	192	100	122	63,5	70	36,5
Pol ^{a, b}						
Muški	124	64,5	98	80,3	26	37,1
Ženski	68	35,5	24	19,7	44	62,9
Prosečno životno doba, (godine), $\bar{x} \pm SD$	50,78	16,27	53,26	17,08	48,28	14,02
Distribucija prema godinama života						
< 34	18 (11 M / 7 Ž)	9,0	11	9,0	7	10,0
35 – 54	108 (69 M / 39 Ž)	56,0	90	73,8	18	25,7
> 55	66 (44 M / 22 Ž)	35,0	21	17,2	45	64,3
Prisustvo pratećih oboljenja	47	24,0	23	19,0	24	34,0
BMI (kg/m ²), prosečno (SD)	21,72 (3,29)		21,75 (3,18)		23,80 (4,07)	
Prosečan indeks paklo-godine			33,75	7,26		
Broj popušenih cigareta/dan						
< 10			13	10,6		
10 – 20			25	20,5		
> 20			84	68,9		
Sputum-mikroskopski						
ARB +	119	62,0	93	78,0	26	22,0
ARB –	73	38,0				
Kavitarne lezije						
Da	123	64,0	79	64,2	44	35,8
Ne	69	36,0				
Broj obolelih članova porodice od TB						
Da	3	1,56				
Ne	189	98,44				
HIV infekcija						
Da	3	1,56				
Ne	189	98,44				

SD – standardna devijacija; M – muškarci; Ž – žene; BMI – indeks telesne mase; ARB – acidoalkoholo rezistentni bacili; TB – tuberkuloza;

a) χ^2 test – 34,402; $p < 0,0001$ (razlike među polovima u odnosu na pušenje)

b) χ^2 test – 8,183; $p = 0,0042$ (razlike učestalosti muškog pola među pušačima u odnosu na celu grupu bolesnika)

Dobijeni rezultati pokazuju da je među obolelima od TB bilo znatno više pušača, 122 bolesnika (63,5%), nego nepušača, 70 (36,5%). Uzajamni odnos polova u grupi pušača pokazuje predominaciju muškaraca, 98 bolesnika (80,3%), u odnosu na žene, 24 (19,7%), dok je među nepušačima postojala veća učestalost žena (62,9%), u odnosu na muškarce (37,1%). Ove razlike u polovima bile su statistički visoko značajne ($\chi^2 = 34,402$; $p < 0,0001$).

Većina pušača (73,8%) bila je mlađeg životnog doba, (35–54 godine), dok je većina nepušača (64,3%) bila nešto starijeg životnog doba (preko 55 godina).

Analiza drugih faktora rizika od nastanka tuberkuloze, kao što su prateće imunosuprimirajuće bolesti, pokazuje da je grupa nepušača imala češća prateća imunodeficientna oboljenja (34%), nego grupa pušača (19%). Indeks telesne mase bio je niži kod pušača obolelih od TB (21,8 kg/m²) u odnosu na nepušače (23,8 kg/m²), međutim ova razlika nije bila statistički značajna.

Analizom radiografske proširenosti TB utvrđeno je da su kavernozi oblici bili zastupljeni kod 123 bolesnika (64,1%), a u odnosu na pušački status nađena je znatno veća učestalost kavitarnih lezija kod pušača (64,2%), nego kod nepušača (35,8%). Od ukupnog broja mikroskopski pozitivnih nalaza sputuma na prisustvo ARB, veća učestalost nađena je kod pušača (78%), nego kod nepušača (22%).

Od ukupno 122 pušača, prosečna vrednost indeksa paklo/godine bila je $32,75 \pm 18,26$. Najviše obolelih (68,9%)

pušilo je preko 20 cigareta na dan (prosečan indeks paklo/godina $36,21 \pm 8,12$), znatno manje (20,5%) 10–20 cigareta (prosečan indeks paklo/godina $25,02 \pm 5,81$), a najmanje (10,6%) je pušilo manje od 10 cigareta na dan (prosečan indeks paklo/godina $11,03 \pm 6,12$).

Diskusija

Prema rezultatima studije spovedene među obolelima od TB, nađen je značajno veći broj pušača (63,5%) u svim uzrasnim grupama u odnosu na nepušače (36,5%), što je u saglasnosti sa rezultatima prve objavljene studije Lowe i sar.⁷ iz 1956. godine. U navedenoj studiji analizirano je pušenje kod 1 200 obolelih od TB i vršeno je poređenje sa 979 osoba iz kontrolne grupe. Navika pušenja bila je najrasprostranjenija u srednjem životnom dobu (35–54 god), prema rezultatima ove studije, a do sličnih rezultata došlo se i u studiji iz Španije koja je obuhvatila preko 13 000 obolelih od TB¹⁵. Rezultati navedene studije pokazuju da u starijem životnom dobu (> 55 godina) raste broj nepušača među obolelima od TB, dok je istovremeno broj drugih pridruženih oboljenja (dijabetes, hronična opstruktivna bolest pluća, miokardijopatija, nefropatija) kod njih takođe veći (34%) u odnosu na mlađe pušače obolele od TB (19%), kod kojih je alkoholizam najčešće pridruženo stanje. Prema rezultatima te studije, značajan broj obolelih od ekstenzivnih oblika plućne TB bio je pothranjen, što je u skladu sa činjenicom da mal-

nutricija veoma narušava ćelijski imunitet koji je od ključnog značaja u TB¹⁶.

Infekcija HIV-om nije predstavljala značajan faktor rizika od TB u ovom ispitivanju, dok mnogobrojne studije upravo ističu uzajamnu povezanost dvojnoinficiranih bolesnika (HIV/TB), posebno u zemljama u razvoju gde je više od trećine obolelih od TB dvojnoinficirano¹⁷.

U studiji iz Kine, Yu i sar.¹⁸ zaključuju da relativan rizik od TB kod teških pušača iznosi 3,64 u odnosu na nepušače. Ovom zaključku se pridružuju Buskin i sar.¹⁹ u studiji iz Amerike sa stavom da je kod pušača koji imaju pušački staž duži od 20 godina po 20 i više cigareta/dan, rizik 2 do 3 puta veći u odnosu na nepušače. Rezultati do kojih se došlo u našem radu, takođe, potvrđuju da je među obolelima od TB bilo znatno više pušača (63,5%), nego nepušača i to najviše onih koji su pušili više od 20 cigareta dnevno (68,9%).

Kada je u pitanju pušenje i razlika između žena i muškaraca, rezultati ove studije ukazuju na znatno veću zastupljenost muškaraca među pušačima koji su oboleli od TB (80,3%).

Izuzetan doprinos proceni uzajamnog odnosa TB i pušenja cigareta pružaju studije iz nerazvijenih zemalja, jer daju dragocene podatke o ovoj kliničkoj povezanosti. Radi se o sredinama koje istovremeno imaju visoku incidenciju TB, ali i visok procenat pušača. Inače, pušenje cigareta je češće kod muškaraca. Prema istraživanjima Ministarstva zdravlja Republike Srbije²⁰ iz 2007. godine, u opštoj populaciji Srbije broj pušača opada od 40,5% na 33,6% u periodu 2000–2006. godina, a pušenje je takođe zastupljenije kod muškaraca (u intervalu 37,9 do 38,1%), nego kod žena (u intervalu 38,1 do 29,9%) u istom posmatranom periodu.

Studija iz Indije zasniva se na ispitanicima muškog pola iz istog geografskog (seoskog) lokaliteta i veoma sličnog socioekonomskog statusa²¹. Ova studija pokazuje da pušenje cigareta ima direktan uticaj na razvoj plućne TB. Rizik od obolevanja zavisi od broja popušenih cigareta i kod teških pušača rizik je gotovo dvostruko veći nego kod kontrolne grupe obolelih od TB koji su nepušači. Ekstenzivne forme TB sa mikroskopski pozitivnim nalazom sputuma najčešće su imali pušači koji puše više od 20 cigareta na dan^{21–23}. Rezultati naše ispitivane grupe pušača potvrđuju ovaj zaključak. Među pušačima, njih 64,2% imalo je ekstenzivne oblike TB,

a mikroskopski pozitivan nalaz sputuma bio je znatno češći među pušačima (78%), nego nepušačima (22%). Studija iz Španije takođe pokazuje značajno veći broj kavitaranih oblika TB kod pušača, nego kod nepušača (34,1% : 19,2%) i mikroskopski pozitivnih nalaza sputuma kod pušača u odnosu na nepušače (56,2% : 39,3%), što je i u saglasnosti sa rezultatima drugih studija^{15, 22, 25}.

Studija iz Indije²⁴, gde je TB i dalje jedan od glavnih uzroka umiranja, posebno u mlađem i srednjem životnom dobu, analizirala je 43 000 umrlih od TB i 35 000 ispitanika iz opšte populacije. Navodi se podatak da je među umrlima od TB u godinama 25–69 bilo 79% pušača u poređenju sa opštom populacijom u kojoj broj pušača iznosi 39%²¹. I druge studije ukazuju na to da među umrlima od TB u najreproduktivnijoj fazi života znatno više ima pušača u odnosu na nepušače^{24–28}.

U Turskoj, gde pušenje cigareta takođe predstavlja običajnu naviku, učinjena je analiza 405 obolelih od plućne TB. Rezultati pokazuju da je broj pušača iznosio 52%, da su bili pretežno muškog pola (85%) i da se radilo o strastvenim pušačima (79,8%). I ovi rezultati su u saglasnosti sa rezultatima dobijenim u ovoj studiji, kao i u drugim studijama^{15, 22, 29, 30}.

Rezultati najnovijeg istraživanja Batesa i sar.¹ (meta analize 24 validne studije objavljene u periodu 1953–2005. godine), pokazuju da kod pušača postoji relativni rizik od 2,3 do 2,7 za obolevanje od TB u odnosu na nepušače. Kada je u pitanju smrtnost, isti autor navodi da je za jednu trećinu umrlih od TB odgovorno pušenje¹.

Takođe, najnoviji rezultati studije d'Arc Lyra Batista i sar.³¹ pokazuju da pušenje povećava rizik od relapsa TB posle uspešno završenog lečenja.

Zaključak

Rezultati dobijeni u ovoj studiji pokazuju da među obolelima od TB ima znatno više pušača nego nepušača. Pušači znatno češće obolevaju od kavitaranih oblika TB sa mikroskopski pozitivnim nalazom ARB bacila u sputumu nego nepušači, odnosno pušači češće obolevaju od težih formi TB. Imajući u vidu višestruke posledice udruženosti TB i pušenja, prevencija pušenja može da predstavlja značajnu meru kontrole tuberkuloze.

L I T E R A T U R A

1. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167(4): 335–42.
2. Maurya V, Vijayan VK, Shab A. Smoking and tuberculosis: an association overlooked. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6(11): 942–51.
3. Murin S, Billelo KS, Matthay R. Other smoking-affected pulmonary diseases. *Clin Chest Med* 2000; 21(1): 121–37.
4. Lewis JG, Chamberlain DA. Alcohol consumption and smoking habits in male patients with pulmonary tuberculosis. *Br J Prev Soc Med* 1963; 17: 149–52.
5. Brown KE, Campbell AH. Tobacco, alcohol and tuberculosis. *Br J Dis Chest* 1961; 55: 150–8.
6. Edwards JH. Contribution of cigarette smoking to respiratory disease. *Br J Prev Soc Med* 1957; 11(1): 10–21.
7. Lowe CR. An association between smoking and respiratory tuberculosis. *Br Med J* 1956; 2(5001): 1081–6.
8. Adelstein AM, Rimington J. Smoking and pulmonary tuberculosis: an analysis based on a study of volunteers of mass miniature radiography. *Tubercle* 1967; 48: 219–26.
9. Aubry MC, Wright JL, Myers JL. The pathology of smoking-related lung diseases. *Clin Chest Med* 2000; 21(1): 11–35.
10. Kuschner WG, D'Alessandro A, Wong H, Blanc PD. Dose-dependent cigarette smoking-related inflammatory responses in healthy adults. *Eur Respir J* 1996; 9(10): 1989–94.
11. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1(6077): 1645–8.

12. *Park CS, Oliver LC, Renzi PM.* Natural killer cell activity in smokers: characterization of the defect and response to biological modifiers. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 154A.
13. *Kroening PR, Barnes TW, Pease L, Limper A, Kita H, Vassallo R.* Cigarette smoke-induced oxidative stress suppresses generation of dendritic cell IL-12 and IL-23 through ERK-dependent pathways. *J Immunol.* 2008; 181(2): 1536–47.
14. *Gold DR, Wang X, Wypij D, Speizer FE, Ware JH, Dockery DW.* Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med* 1996; 335(13): 931–7.
15. *Cegielski JP, McMurray DN.* The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(3): 286–98.
16. *Altet-Gómez MN, Alcaide J, Godoy P, Romero MA, Hernández del Rey I.* Clinical and epidemiological aspects of smoking and tuberculosis: a study of 13,038 cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(4): 430–6.
17. *Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens G, French MA, Woodruff W, et al.* International Network for the Study of HIV-associated IRIS. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008; 8(8): 516–23.
18. *Yu GP, Hsieh CC, Peng J.* Risk factors associated with the prevalence of pulmonary tuberculosis among sanitary workers in Shanghai. *Tubercle* 1988; 69(2): 105–12.
19. *Buskin SE, Gale JL, Weiss NS, Nolan CM.* Tuberculosis risk factors in adults in King County, Washington, 1988 through 1990. *Am J Public Health* 1994; 84(11): 1750–6.
20. *Ministarstvo zdravlja Republike Srbije.* Istraživanje zdravlja stanovnika Republike Srbije. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2007. (Serbian).
21. *Kolappan C, Gopi PG.* Tobacco smoking and pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2002; 7(11): 964–6.
22. *Shprykov AS, Zhadnov VZ.* Effects of tobacco smoking on the course of infiltrative pulmonary tuberculosis and effectiveness of its treatment. *Probl Tuberk* 1994; 5: 26–7. (Russian)
23. *Mihăltan F, Defta D, Tabacu E.* A profile of the smoker with pulmonary tuberculosis. *Pneumofiziologia* 1995; 44(1-2): 33–6. (Romanian)
24. *Gajalakshmi V, Peto R, Kanaka TS, Jha P.* Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India: retrospective study of 43000 adult male deaths and 35000 controls. *Lancet* 2003; 362(9383): 507–15.
25. *Alpektin S, Aydın M, Coskunol I, Ceyhan O.* The effect of smoking in pulmonary tuberculosis. *Antalia: Annual Congress of Turkish Thoracic Society; 2003.* p. 141.
26. *Tobacco or health: a global status report.* Geneva: World Health Organization; 1997.
27. *Gupta PC, Mehta HC.* Cohort study of all-cause mortality among tobacco users in Mumbai, India. *Bull World Health Organization* 2000; 78: 877–83.
28. *Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I.* Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309(6959): 901–11.
29. *Lam TH, Ho SY, Hedley AJ, Mak KH, Peto R.* Mortality and smoking in Hong Kong: case-control study of all adult deaths in 1998. *BMJ* 2001; 323(7309): 361.
30. *Alcaide J, Altet MN, Plans P, Parrón I, Folguera L, Saltó E, et al.* Cigarette smoking as a risk factor for tuberculosis in young adults: a case-control study. *Tuberc Lung Dis* 1996; 77(2): 112–6.
31. *d'Arcy Lyra Batista J, de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque M, de Alencar Ximenes RA, Rodrigues LC.* Smoking increases the risk of relapse after successful tuberculosis treatment. *Int J Epidemiol* 2008; 37(4): 841–51.

Rad primljen 07. XI 2008.



Specifičnosti poljoprivrednog traumatizma šake

Specificities of hand trauma in agriculture

Jelena Nikolić, Zlata Janjić

Klinički centar Vojvodine, Klinika za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju, Novi Sad, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Povrede šake koje nastaju u radu sa poljoprivrednim mašinama karakterišu se velikim destrukcijama tkiva, čestim amputacijama prstiju, šake, nekad i celog gornjeg ekstremiteta, izuzetno su mutilantne i mogu dovesti do smrtnog ishoda. Cilj rada bio je da se ukaže na specifičnosti povreda šake u poljoprivredi u odnosu na povrede šake druge etiologije. **Metode.** Analizom su bili obuhvaćeni bolesnici sa povredama šake lečeni na Klinici za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju Kliničkog centra Vojvodine u petogodišnjem periodu, od 2003. do 2007. godine. **Rezultati.** U posmatranom periodu lečeno je 366 bolesnika zbog povreda šake, od čega 36 bolesnika zbog povreda nastalih u radu sa poljoprivrednim mašinama. U obe grupe bolesnika održavao se trend porasta broja povreda sa dominantnim učešćem muškog pola. Povrede su najčešće pogađale muškarce mlađeg i srednjeg životnog doba, sa najvećim brojem bolesnika u grupi od 41–50 godina za poljoprivredni traumatizam (30%), odnosno od 21–30 godina za povrede šake ostale etiologije (22%). Povrede poljoprivrednog traumatizma kod 92% bolesnika dovodile su do konkvazacije sa amputacijom prstiju, dok je procenat povreda druge etiologije bio znatno manji (13%). Zatvaranje rane kod preko 71% bolesnika sa povredama šake u poljoprivredi bilo je moguće samo kožnim transplantatom ili režnjem, dok je to bilo neophodno kod svega 10% bolesnika sa povredama šake druge etiologije. **Zaključak.** Povrede šake u poljoprivredi predstavljaju izrazito mutilantne povrede, najčešće predstavljene konkvazacijom sa amputacijom prstiju ili cele šake. Mogućnosti prezerviranja ovako destruisanog tkiva veoma su male, a zatvaranje kožnog defekta zahteva kompleksnije metode rekonstrukcije.

Ključne reči:

šaka, povrede; poljoprivreda; hirurgija, rekonstruktivna, procedure.

Abstract

Background/Aim. Hand injuries in agriculture are characterized by massive destruction of all tissues, frequent amputations of finger, hand and often the whole extremity. These injuries are mutilant and can cause death. The aim of this paper was to show the specificities of hand injuries in agriculture in regard to hand injuries of other etiology. **Methods.** We analyzed patients that were treated in the Department for Plastic and Reconstructive Surgery, Clinical Center Vojvodina, during a five-year period (2003–2007) because of hand injuries. **Results.** In a five-year period there were 366 patients hospitalized because of hand injuries, out of whom 36 injuries were related to agricultural machinery use. In both groups the number of patients trended to increased, with male gender being dominant. Most of the patients were young or middle-aged men. In agricultural injuries most of the patients were in the group of 41–50-year old (30%), while in the other group, the patients were younger (21–30-year old). Hand injuries in agriculture resulted in finger amputation in 92%, while in the other group that number was much smaller (13%). Skin defect reconstruction in agricultural injuries required complex methods of skin grafting or skin flaps in more than 71%, while this was necessary in only 10% of other hand injuries. **Conclusion.** Hand injuries in agriculture are very mutilant and often result in conqassation and finger amputation. A possibility to preserve tissue damaged in this way is very limited, and skin closer usually requires complex methods.

Key words:

hand injuries; agriculture; reconstructive surgical procedures.

Uvod

Poljoprivreda predstavlja najznačajniju privrednu delatnost u Srbiji. Savremena mehanizacija omogućila je ne samo efikasniju proizvodnju nego i bezbednije uslove rada. Zakoni koji regulišu bezbednost na radu postavljaju visoke zahteve

pred proizvođače poljoprivrednih mašina, ali isto tako zahtevaju i dobro edukovan kadar kako bi se zagarovalo bezbedno rukovanje. Povrede šake koje nastaju u radu sa poljoprivrednim mašinama karakterišu se velikim destrukcijama svih tkiva, čestim amputacijama prstiju, šake, ili čak i celog gornjeg ekstremiteta. One su izuzetno mutilantne, a mogu

dovesti i do smrtnog ishoda. Mogućnosti rekonstrukcije tkiva nakon ovakvog oštećenja veoma su male i često se hirurški tretman svodi na amputacionu hirurgiju. Kompleksne hirurške procedure kojima se omogućava obnova funkcionalne šake u uslovima teškog oštećenja svih njenih struktura, zahtevaju multidisciplinarni pristup, mikrohirurške tehnike replantacije, slobodnih reznjeva ili bez transfera prstiju sa neizvesnim ishodom¹.

Cilj ovog rada bio je da se analizom dostupnih podataka o bolesnicima sa povredama šake lečenim na Klinici za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu, prikaže težina i mutilantnost povreda koje nastaju u radu sa poljoprivrednim mašinama u odnosu na sve druge mehanizme povređivanja, te, samim tim, ukaže na potrebu za organizovanom edukacijom poljoprivrednika i većim angažmanom države u stvaranju bezbednijih uslova za rad.

Metode

Ova studija obuhvatila je sve pacijente lečene zbog povreda šaka na Klinici za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu u petogodišnjem periodu, od 2003. do 2007. godine. Korišćena je medicinska dokumentacija koja je dala uvid u osnovne relevantne podatke kao što su pol, starost, mehanizam povređivanja, tip povrede, tip hirurške intervencije, sektor u kome su zaposlena lica sa povredama šake u poljoprivredi (individualni poljoprivredni prizvođači, zaposleni u poljoprivrednim organizacijama, poljoprivreda kao dopunska delatnost). Analizirani su i upoređeni podaci dobijeni od bolesnika sa povredama šake

nastalim u radu sa poljoprivrednim mašinama sa podacima od bolesnika sa povredama šake druge etiologije. Bolesnici čiji obim povreda nije zahtevao hospitalizaciju (ambulantno tretirani bolesnici) nisu bili uključeni u analizu podataka.

Rezultati

U posmatranom periodu (2003–2007. godina) poljoprivredne povrede šake registrovane su kod 36 (9,84%) od 366 bolesnika sa povredama šake koji su lečeni u Klinici za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu.

Broj osoba sa poljoprivrednim traumatizmom u proteklih pet godina bio je približno isti (tabela 1).

Polna distribucija bolesnika u obe posmatrane grupe govori o značajno većem učešću muškog pola među povređenima, što je i logično pošto je bavljenje poljoprivredom kao i rad na mašinama u našoj sredini češće posao muškaraca (tabela 2).

Analizom povređenih prema starosnoj kategoriji bilo je uočljivo da se povrede šake najčešće javljaju među stanovništvom mlađeg i srednjeg životnog doba, koje predstavlja radno aktivno stanovništvo (tabela 3). Poljoprivredni traumatizam šake bio je najčešći u starosnoj grupi 41–50 godina, čak 30% povređenih bolesnika, dok je u istoj kategoriji bilo svega 17% bolesnika sa povredama šake druge etiologije. Kod povreda šake druge, nepoljoprivredne etiologije, najviše bolesnika pripadalo je mlađoj starosnoj kategoriji, 21–30 godina, njih 24%.

Tabela 1

Broj povređenih sa traumatizmom šake u periodu 2003–2007.

Godine	Poljoprivredni traumatizam šake	Traumatizam šake druge etiologije	Ukupno
2003	7	69	76
2004	5	58	63
2005	9	60	69
2006	6	65	71
2007	9	78	87
Ukupno	36	330	366

Tabela 2

Pol bolesnika sa traumatizmom šake u zavisnosti od etiologije povrede

Pol	Poljoprivredni traumatizam šake		Traumatizam šake druge etiologije	
	n	%	n	%
Muški	34	94	284	86
Ženski	2	6	46	14
Ukupno	36	100	330	100

Tabela 3

Starosna distribucija bolesnika sa traumatizmom šake u zavisnosti od etiologije povrede

Starost (godine)	Poljoprivredni traumatizam šake		Traumatizam šake druge etiologije	
	n	%	n	%
0–20	2	5,6	24	7,3
21–30	7	19,4	80	24,2
31–40	7	19,4	77	23,3
41–50	11	30,6	55	16,7
51–60	5	13,9	57	17,3
> 60	4	11,1	37	11,2
Ukupno	36	100,0	330	100,0

Povrede šake nastale u poljoprivredi uglavnom se u našem podneblju dešavaju kod pojedinaca koji se bave poljoprivredom kao dopunskom delatnošću (66%) (tabela 4).

U kojoj meri su povrede nastale poljoprivrednim mašinama mutilantne govore i podaci o amputacijama prstiju šake

Diskusija

Uvođenje savremene mehanizacije u poljoprivredu omogućilo je efikasniji rad, povećanu proizvodnju, ali i povećalo mogućnost povređivanja. Bez obzira na visok nivo si-

Tabela 4
Uticaj vrste angažovanja u poljoprivredi na povrede šake

Vrsta angažovanja u poljoprivredi	Bolesnici sa povredama šake	
	n	%
Zaposlen u poljoprivrednoj radnoj organizaciji	2	6
Individualni poljoprivredni proizvođač	10	28
Poljoprivreda kao dopunska delatnost	24	66
Ukupno	36	100

dobijeni u našem istraživanju (tabela 5). Naime, poljoprivredne povrede šake kod čak 92% naših bolesnika zahtevale su amputaciju jednog ili više prstiju, pošto je obim desktrukcije tkiva bio takav da nije bila moguća njihova rekonstrukcija. O težini ovih povreda govori i podatak da su se kod poljoprivrednog traumatizma šake morale češće primenjivati kompleksnije hirurške metode zatvaranja kožnog defekta (tabela 6). Slike 1–3 prikazuju neke od teških povreda šake koje su rezultirale amputacijama jednog ili više prstiju.

gurnosti rukovalaca u radu, koji je omogućen brojnim tehničkim inovacijama, podaci iz literature u svetu i kod nas ukazuju da i dalje različite nesreće sa mobilnim mašinama i traktorima ostaju na prvom mestu prema broju nesreća u poljoprivredi^{2,3}. Ostaje pitanje zašto se i pored svih bezbednosnih mera održava visok trend povređivanja.

Kao najčešći uzroci povređivanja mogu se izdvojiti nepažnja rukovalaca mašina sa nedovoljnom obučenošću za rad, zamor radnika, konzumiranje alkohola u toku rada,

Tabela 5
Amputacija jednog ili više prstiju kod bolesnika sa traumatizmom šake u zavisnosti od etiologije povreda

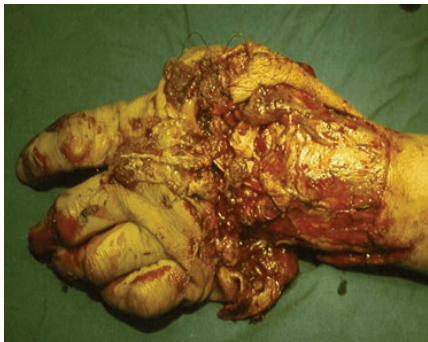
Amputacija prstiju	Poljoprivredni traumatizam šake		Traumatizam šake druge etiologije	
	n	%	n	%
Da	33	92	43	13
Ne	3	8	287	87
Ukupno	36	100	330	100

Tabela 6
Primena kompleksnijih metoda zatvaranja defekta kože (transplantat i režanj) kod povredjenih sa traumatizmom šake u zavisnosti od etiologije povrede

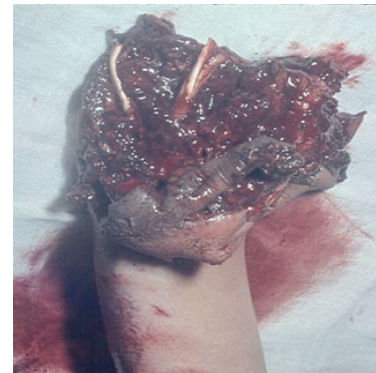
Period (godine)	Bolesnici (%)	
	poljoprivredni traumatizam šake	traumatizam šake druge etiologije
2003	71,4	14,5
2004	40,0	12,07
2005	88,9	10,0
2006	83,3	8,15
2007	72,0	7,7



Sl. 1 – Povreda šake nastala u radu sa beračem kukuruza



Sl. 2 – Kraš povreda šake nastala kombajnom za branje kukuruza



Sl. 3 – Povreda šake sa amputacijom svih prstiju nastala u radu sa beračem kukuruza

upotreba tehnički zastarelih mašina⁴. Poljoprivredne radove karakteriše sezonski karakter, te se tako i učestalost povređivanja povećava u jesenjim mesecima kada su u našem podneblju intenzivni radovi na poljima. Podaci iz relevantne literature govore o najvećoj učestalosti povređivanja u mesecu oktobru^{5,6}. Potreba da se radovi završe u kratkom vremenskom periodu, dok su vremenski uslovi povoljni i dok su mašine dostupne za rad nagoni poljoprivrednike da u sezoni rade i do 12 časova dnevno, od jutra do mraka. Ovakvi uslovi za rad povećavaju zamor rukovalaca mašina što uz uobičajeno konzumiranje alkohola, stvara uslove za lako povređivanje.

Povrede šake nastale u poljoprivredi uglavnom se u našem podneblju dešavaju kod pojedinaca koji se bave poljoprivredom kao dopunskom delatnošću, njih 66%, što koincidira sa podacima iz naših ranijih radova⁵. Ovako visok udeo u povređivanju pojedinaca, koji se bave poljoprivredom bez adekvatne edukacije, ukazuje na nestručno rukovanje kao jedan od bitnih uzroka povređivanja. Savremene poljoprivredne mašine sa kompleksnom kompjuterizovanom tehnologijom upravljanja, zahtevaju određenu obuku rukovalaca koje, ukoliko nije sprovedena, postaju potencijalno opasno sredstvo povređivanja. Potreba da se kućni budžet dopuni dodatnim radom u poljoprivredi mogao bi se posmatrati i kao dobar pokazatelj loše ekonomske situacije u našem podneblju⁷.

Procenat amputacija značajno je niži (12%) kod povreda šake druge etiologije. Povrede koje nastanu u radu sa oštrim predmetima, koji isključuju mehanizme drobljenja, kompresije, kidanja tkiva, što je karakteristično za poljoprivredne povrede, uglavnom dovode do oštećenja samo pojedinih elemenata šake (koža, tetiva, nerv, krvni sud), pružajući mogućnost da se uradi adekvatna rekonstrukcija i očuva funkcija ekstremiteta. S druge strane poljoprivredne mašine karakterišu se kompleksnim pogonskim mehanizmima velike brzine obrta koji dovode do teške konkvasacije uhvaćenog ekstremiteta, sa nagnječenjem i kidanjem svakog tkiva, što praktično onemogućava prezerviranje zahvaćenog dela šake. Ovakve povrede dovode često do oštećenja vaskularnih elemenata na više nivoa što dodatno kompromituje vaskularni status prstiju i šake. Najčešći neposredni uzrok povređivanja u poljoprivredi u našem podneblju je pokušaj da se iz uvlačćih valjaka berača kukuruza ili komušaćkog stola izvuce zaglavljena stabljika kukuruza ručno, bez predhodnog isključivanja mašine. Rukovalac se zbog neobučeniosti ili nemara u datom trenutku ne pridržava uputstava proizvođača i u želji da što pre nastavi rad pokušava da ručno odguši mašinu. Brzina kojom valjci uvlače stabljike veća je od brzine reagovanja čoveka. Oslobađanjem sečiva rotaciona sila mašine velikom brzinom uvlači šaku ili deo garderobe, povlaćći tako nekad i čitav ekstremitet u valjke, te je povređivanje neizbežno^{8,9}. Uočljivo je da kod značajno većeg broja bolesnika nije moguće defekt kože zatvoriti direktnom suturom, nakon

adekvatnog debridmana oštećene kože. Među našim bolesnicima sa poljoprivrednim povredama šake u posmatranom periodu u proseku kod preko 71% bolesnika godišnje nije bilo moguće direktno zatvaranje kožnog pokrivača, te je defekt, nastao nakon debridmana, zatvaran kožnim transplantatom po Thiershu. Ekspoziranje koštanih elemenata, deperiostirane kosti, ogoljene tetive ili neurovaskularnih elemenata, kao nepogodne podloge za kožni transplantat, zahteva kompleksnije metode rekonstrukcije, pre svega primenu lokalnih, ali nekad i udaljenih režnjeva. Značajno je naglasiti da opsežne destrukcije tkiva kompromituju mikrocirkulaciju kože zahvaćenog dela što često onemogućava primenu lokalnih režnjeva iz neposredne blizine defekta. Pored svega navedenog, podaci iz literature pokazuju da ovi bolesnici zahtevaju dužu hospitalizaciju, ponekad višestruke hirurške intervencije sa sekundarnim tenolizama, transferima tetiva, transferima prstiju, kompleksnim mikrohirurškim procedurama kako bi se došlo do optimalnog rezultata i kreiranja funkcionalne šake¹⁰. Rezultat lečenja i nakon svih primenjenih metoda često ne zadovoljava. Gorsche i Wood¹¹ u svom prikazu serije bolesnika sa mutilantnim povredama šake nastalim u radu sa beračem kukuruza, pokazuju da se kod svih 15 prikazanih bolesnika pokušaj da se uradi revaskularizacija ili primarna rekonstrukcija povređenih prstiju završio neuspehom. Česte infekcije ovih rana, koje se smatraju izrazito kontaminiranim, zahtevaju primenu skupih antibiotika širokog spektra dejstva, višestruka previjanja sa sukcesivnim debridmanima, što sve značajno otežava i poskupljuje lečenje. Značajan invaliditet bolesnika koji ostaje nakon povreda šake u poljoprivredi s obzirom na izrazitu mutilantnost povreda značajan je kako sa aspekta smanjenog kvaliteta života pojedinca, tako i ekonomskih posledica za društvo, pošto su u pitanju radno aktivni muškarci srednjeg životnog doba. Invaliditet ove kategorije stanovništva ugrožava i porodicu u celini jer su često muškarci ti koji izdržavaju kompletno domaćinstvo.

Imajući sve ovo u vidu, jasno je da povreda šake u poljoprivredi predstavlja višedimenzioni problem, koji osim zdravstvenog ima i ekonomske posledice za pojedinca, porodicu i društvo u celini.

Zaključak

Možemo zaključiti da se poljoprivredni traumatizam bitno razlikuje od povreda šake druge etiologije, pre svega po čestim amputacijama prstiju šake, po izrazitoj mutilantnosti povreda i značajnim invaliditetom bolesnika. Postoji potreba da se ovaj problem prepozna, posebno u agrarnim regionima kao što je Vojvodina, te da se kroz organizovane programe edukacije stanovništva omogući sigurno rukovanje poljoprivrednim mašinama i tako prevenira povređivanje pojedinaca.

L I T E R A T U R A

1. *del Piñal F.* Severe mutilating injuries to the hand: guidelines for organizing the chaos. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007; 60(7): 816–27.
2. *Dimitrovski Z, Oljaca VM, Ružičić LN, Tanevski D.* Accidents with tractor drivers in public transport in Macedonia. *Poljopr Teh* 2004; 29(2): 55–61. (Serbian)

3. *Shutske JM*. Injury prevention and health promotion research for production agriculture. Minnesota: University of Minnesota; 2004.
4. *Oljača VM, Vukić Đ, Ercegović Đ, Gligorević K, Pajić M, Božić S*, et al. Technical solutions of equipment and devices for increased safety of mobile machinery and tractors in agriculture. *Poljopr Teh* 2008; 1: 89–98. (Serbian)
5. *Nikolić J, Janjić Z*. Corn picker hand injuries. *Traktori i pogonske mašine* 2008; 13(3): 65–71. (Serbian)
6. *Jeremić P, Nikolić J, Erić M*. Mutilating hand injuries caused by corn picker. *Traktori i pogonske mašine* 2003; 8(5): 37–42. (Serbian)
7. *Janjić Z, Nikolić J, Marinković M*. Hand injuries caused by agricultural machinery as an indicator of regional social development. *Traktori i pogonske mašine* 2008; 13(3): 57–63. (Serbian)
8. *Radulović B, Mišić D, Lazović Č, Radojević B, Cvetković S, Radovanović V*. Problems and possibilities of the treatment of extremity injuries in farmers. In: *Bumbaširević Ž*, editor. Proceedings of the symposium Traumatism in Agriculture. Beograd: Zavod za kartografiju Geokarta; 1986. p. 287–95. (Serbian)
9. *Ružičić LN, Raičević D, Ercegović Đ, Đokić M*. Preventive protection of operators handling corn harvester. In: *Oljača VM, Raičević D, Ružičić NL, Ercegović Đ, Đokić M, Radojević R*, et al. editors. Dangers and accidents in exploitation of mobil agricultural mechanization. Belgrade: Poljoprivredni fakultet Univerzitet u Beogradu; 2007. p. 17–20. (Serbian)
10. *Neumeister MW, Brown RE*. Mutilating hand injuries: principles and management. *Hand Clin* 2003; 19(1): 1–15
11. *Gorsche TS, Wood MB*. Mutilating corn-picker injuries of the hand. *J Hand Surg Am* 1988; 13(3): 423–7.

Rad primljen 21. I 2009.



The quality of life of lumbar radiculopathy patients under conservative treatment

Kvalitet života konzervativno lečenih bolesnika sa lumbalnom radikulopatijom

Ksenija Bošković*, Snežana Todorović-Tomašević*, Nada Naumović†, Mirko Grajić‡, Aleksandar Knežević*

Clinical Centre of Vojvodina, *Clinical for Medical Rehabilitation, Novi Sad, Serbia; Medical Faculty Novi Sad, †Department of Physiology, Novi Sad, Serbia; Clinical Centre of Serbia, ‡Physical Rehabilitation Medical Centre, Belgrade, Serbia

Abstract

Background/Aim. The quality of life of lumbar radiculopathy patients conditioned by their health status is a result of both their subjective perception of the disease and their objective health status. The aim of this study was to evaluate the quality of life of lumbar radiculopathy patients under conservative treatment by means of generic and another lumbar syndrome specific questionnaires. **Methods.** A total of 50 patients (33 males, 17 females average age 46.1 years,) under conservative treatment in a hospital over four weeks were included in the study. They were interviewed using two questionnaires: the SF36 (Short form (36) Health Survey) generic questionnaire measuring eight domains of their quality of life summarized into two main ones (i.e. overall physical and overall mental health), and the lumbar syndrome specific North American Spine Society – Low Back Pain Outcome Instrument (NASS LBP), a questionnaire measuring four domains (functional limitations, motor and sensitive neurological symptoms, expectations from the treatment and satisfaction with it). **Results.** The values of physical health domain was low as 31.1 at the beginning of the treatment, were rising over the following six months and dropped insignificantly after four years (42.1/48.7/47.0) The mental health values (47.2) did not alter as compared to that of the general population. A values of the quality of life stabilized within six months. The neurological symptoms domain did not correlate with other value scales and domains. **Conclusion.** The quality of life of lumbar radiculopathy patients was impaired only from its physical aspect, but after conservative treatment it improved over the following six months. After four years there is an insignificant drop of all quality of life values, indicating a need for a longer term monitoring of there patients.

Key words: radiculopathy; therapy; quality of life; questionnaires.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Zdravljem uslovljen kvalitet života bolesnika sa lumbalnom radikulopatijom rezultat je subjektivnog doživljaja bolesti i objektivnog stanja bolesnika. Cilj ove studije bio je da se proceni kvalitet života konzervativno lečenih bolesnika sa lumbalnom radikulopatijom primenom generičkog upitnika i upitnika specifičnog za lumbalni sindrom. **Metode.** Ova studija obuhvatila je 50 bolesnika, 33 muškarca i 17 žena prosečne starosti 46,1 godinu, koji su bili odvrgnuti konzervativnom lečenju u bolnici tokom četiri nedelje. Za intervjuisanje bolesnika korišćen je upitnik SF36 (Short Form 36 Health Survey), generički upitnik za utvrđivanje osam aspekata kvaliteta života ovih bolesnika (gru-pisanih u dva glavna, t.j. opšte fizičko i opšte mentalno zdravlje), kao i upitnik specifičnog za lumbalni sindrom (North American Spine Society – Low Back Pain Outcome Instrument, NASS LBP) za određivanje četiri parametra, t.j. funkcijskih ograničenja, motoričkih i senzitivnih neuroloških simptoma, očekivanih rezultata lečenja i zadovoljstvo lečenjem). **Rezultati.** Vrednosti iz domena fizičkog zdravlja bile su niske, t.j. 3,1 na početku lečenja, povišene su tokom narednih šest meseci i neznatno snižene posle perioda od četiri godine (42,1/48,7/47,0). Vrednosti za mentalno zdravlje (47,2) nisu se bile izmenjene u poređenju sa vrednostima za opštu populaciju. Sve vrednosti za kvalitet života stabilizovane su tokom šest meseci. Oblast neuroloških simptoma nije bila u korelaciji sa drugim vrednostima i oblastima. **Zaključak.** Kvalitet života bolesnika sa lumbalnom radikulopatijom bio je umanjen samo u domenu fizičkog, ali je poboljšan konzervativnim lečenjem tokom narednih šest meseci. Posle četiri godine postojalo je neznatno sniženje vrednosti svih parametara za procenu kvaliteta života, zbog čega je potrebno duže pratiti ove bolesnike.

Ključne reči: radikulitis; lečenje, konzervativno; kvalitet života; upitnici.

Introduction

Lumbar radiculopathy is a frequently reoccurring disease with significant socioeconomical repercussions. The discal origin/genesis lumbar radiculopathy incidence is around 2%. Out of 12.9% incidence of low back complaints within working population, 11% is due to lumbar radiculopathy^{1,2}.

The quality of life of lumbar radiculopathy patients conditioned by their health status is a result of both their subjective perception of the disease and their objective health status^{3,4}. This quality of life segment varies depending on the efficiency of the applied treatment methods^{5,6}.

In spite of the advancement of medical science there is still no defined optimal strategy for lumbar radiculopathy patients treatment⁷. Therapy approaches are set in different ways from medication, choice of physical agents and even in kinesitherapy⁸⁻¹¹. There are also no convincing evidence on the advantages of conservative vs. surgical treatment outcomes¹²⁻¹⁶.

Measurement of lumbar radiculopathy patients treatment outcome encompasses a huge number of aspects (symptoms, functionality, general health, working inability level, satisfaction with the treatment)¹⁷. Standardized quality of life evaluation methods are used for these purposes (generic and standardized questionnaires)¹⁸⁻²⁵. Lumbar radiculopathy patients feedback consequently influences the quality of medical work and services offered²⁶.

The aim of this study was to evaluate the quality of life of lumbar radiculopathy patients at the beginning of physical treatment, and after three and six months, as well as four years after the treatment by means of a generic questionnaire and a lumbar pain specific questionnaire.

Methods

This prospective clinical study involved 50 discal genesis lumbar radiculopathy patients. Their clinical diagnosis was confirmed by magnetic resonance imaging (MRI) examination and neurophysiological methods.

A criterion for including patients in this survey was to have the diagnosis of lumbar radiculopathy, lumbar disc herniation and not to be previously surgically treated. In addition, they all received the same medications (ibuprofen, paracetamol).

A criterion for excluding patients from this survey was the diagnosis of some other specific diseases followed by lumbar radiculopathy.

It is important to emphasise that none of the patients left the study.

The conservative physical treatment was done in a hospital over a four-week period (laser therapy 75 Hz, 5 minutes; wide applicator for lumbar segment; low-frequency pulsing magnetic field 72 Hz single aerial tape down the painful leg, 30 minutes; diadynamic currents /DF-CP-LP/ for lumbar segment; longitudinal galvanization 0.1 mA, 15 minutes down the painful leg).

After the therapy, the patients were advised to stick to the ergonomic rules and go on exercising at home within the observing treatment.

The study included interviewing the patients using a unique methodology and two standardized questionnaires: a generic and a disease specific one. The interviews were conducted at four points in time from the beginning of the lumbar radiculopathy patients treatment: I – at the beginning of the treatment, II - after three months, III – after six months, IV – four years from the beginning of the treatment.

The generic questionnaire Short Form Health Survey (SF-36) contains 36 questions grouped in eight domains (pain, physical functioning, the role of physical functioning, the role of emotional functioning, mental health, social relations, vitality, general health status)^{18,19}. Further domain grouping provides two summary scores describing lumbar radiculopathy patients physical and mental health.

The questionnaire specific for evaluation of lumbar pain treatment, devised by the North American Spine Society as a Low Back Pain Outcome Instrument (NASS LBP) contains 61 questions and offers a comprehensive evaluation of four segments: patients' functional limitations, motor and sensory neurological symptoms, expectations from the treatment and satisfaction with it²⁰⁻²⁵.

The data collected were processed and analyzed by using an SPSS for Windows programme. The statistical analysis included standard methods of descriptive and analytical statistics (Student's *t*-test, χ^2 test, analysis of variance-ANOVA). In addition, the correlating analysis was used to compare the resulting values. Although we contemplated including the propensity score, we decided not to use it at this time²⁶.

Results

The general characteristics of the patients included in the study are given in Table 1. Their average age was 46.1 (SD = 9.9, range from 24–60 years) and there were 34% females, and 66% males.

The average values of the parameters measured at the beginning of the treatment as well as during the treatment are given in Table 2.

The value of the overall physical health at the beginning of the treatment evaluated by the SF36 generic questionnaire was 31.1. It was significantly lower ($p < 0.001$) as compared to the overall population standard. The mental health value of 47.2 was not significantly lower ($p > 0.05$) as compared to the overall population standard.

After three months the values of the overall physical health of 42.1 increased significantly ($p < 0.001$). The increase trend continued after six months as well (48.7). After four years an insignificant decrease in values was evident (47.0).

Figure 1 shows an identical pain domain value change trend and the role of physical functioning over four years. The changes of physical functioning values over six months followed the same trend.

Table 1
General characteristics of the patients (n = 50)

Patients characteristics	Values
Age (years), $\bar{x} \pm SD$	46.1 \pm 9.9
Sex (%)	
male	66
female	34
Earlier episodes (%)	84
The level of disc herniation (%)	
L3-L4	2
L4-L5	48
L5-S1	50
Education (%)	
illiterate	0
primary	12
high school	25
college	8
university degree	3
postgraduate	2
Marital status (%)	
marriage or steady partnership	80
divorced or separated	12
widowed	2
single	6
Dominant problem (%)	
pain in a leg	46
weakness of the leg	26
both pain and weakness in a leg	28

Table 2
Quality of life of lumbar radiculopathy patients at the beginning and after the treatment

Questionares	At the beginning of the treatment	After the treatment			Standard value
		3 months	6 months	4 years	
<u>SF-36</u>					
Pain	30.1	56.8	79.3	73.1	75.5
Physical functioning	38.5	72.0	84.4	80.2	85.4
Role, physical	31.4	60.8	83.1	77.8	81.2
Role, emotional	64.3	80.8	90.8	86.0	81.3
Mental health	61.3	73.0	81.9	75.9	74.8
Vitality	51.9	70.4	80.2	73.0	61.0
General health status	57.9	61.3	65.7	62.2	72.2
Social relations	47.5	70.5	87.2	83.5	83.6
Overall physical health	31.1	42.1	48.7	47.0	50 \pm 10
Overall mental health	47.2	51.8	55.6	53.0	50 \pm 10
<u>NASS LBP</u>					
Pain and inability	3.46	2.62	1.65	1.91	3.1
Neurological symptoms	3.96	3.44	2.86	3.02	3.0
Expectations fulfilled	–	2.98	3.38	3.39	5.1
Satisfaction with treatment	–	3.39	3.66	3.72	2.7

SF-36 - Standard values of Short Form Health Survey, Minnessota

NASS LBP - North American Spine Society – Low Back pain Outcome Instrument, Deltroy

The overall mental health value of 51.8 after three months significantly increased ($p < 0.001$) and the ascending trend to 55.6 went on during six months, with an insignificant drop of values to 53.0 by the end of four years.

Figure 2 indicates a steady and significant ($p < 0.001$) increase of values of the mental health domain to 73.0 and the role of the emotional functioning to 80.8 in the first three months. After six months the increase of the role of the emo-

tional functioning was rapid amounting to 90.8. Four years later there was a decrease of both parameters values ($p > 0.05$).

The resulting values concerning pain and disability evaluated with the NASS LBP questionnaire at the beginning of the treatment of 3.46 and those of neurological symptoms of 3.96 matched the normative values (Figure 3).

Three months upon beginning of the treatment the values of the neurological symptoms of 3.44, as well as of pain

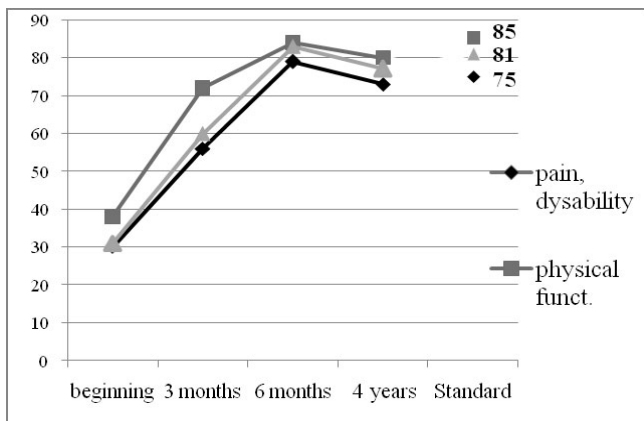


Fig. 1 – Pain and physical functioning (values within four years)

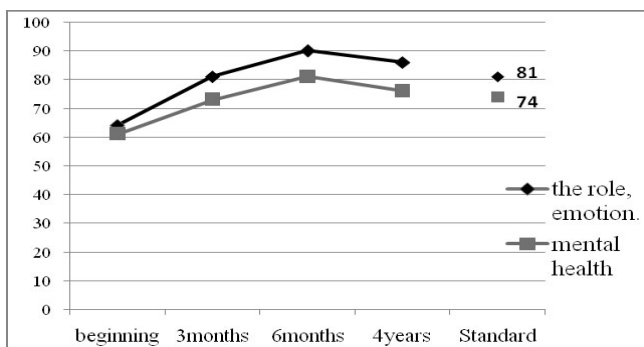


Fig. 2 – Mental health and role of emotional functioning (values within four years)

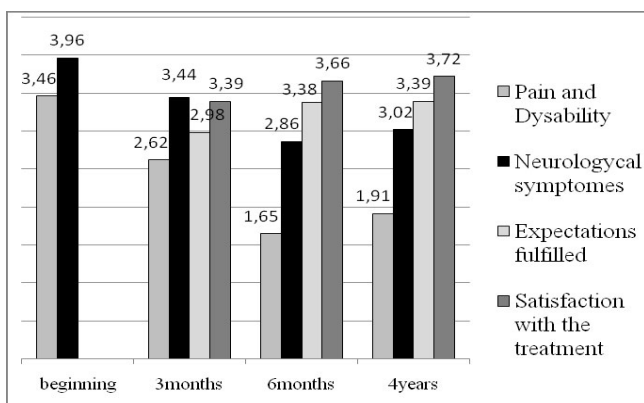


Fig. 3 – Results of the NASS LBP questionnaire within four years

and disability of 2.62, significantly decreased ($p < 0.001$). The same trend went on for six months. After four years there was an insignificant increase in these values. The expectations fulfillment of 2.98 over the three months was significantly lower ($p < 0.001$) than the normative amounting to 5.1. Although it was increasing significantly, after six months (3.38), the value remained low through the monitoring time (3.39). Satisfaction with the treatment was signifi-

cantly increased values ($p < 0.001$) as compared to the normative of 2.7, with an increasing trend within the monitoring period (3.39; 3.66; 3.72).

The quality of life evaluation measured with the generic and the specific questionnaire were compared by correlating the resulting values. The highest correlation index ($r = -0.814$) was after six months of monitoring between the pain and inability values in NASS BN and physical functioning domain on SF36.

A correlation of the NASS-NS domain (neurological symptoms) with other scales and domains was very small.

Discussion

Considering the lumbar radiculopathy problem in a comprehensive manner poses several opposite questions. There are the epidemiological, psychosocial and economical aspects on one hand, and the moderate nature of the disease and good treatment outcome on the other. The disease prevalence ranges from 1–3%, and it is the most frequent within the ages of 30–50^{1,2}. Most patients have a good prognosis. In 20–30% the disease related problems persist for 1–2 years. In around 10% of them a need for a surgery is considered. In six months 2/3 of the cases reach partial or complete resolution of the protruding disc⁷. It is logical that most studies would deal with the treatment problems. Surgical treatment provides faster relief of difficulties than physical one or treatment with medications, but there is no clear evidence on the advantages of one treatment method as opposed to the other^{20–25}. There is no consensus regarding this issue, nor there is a common and generally accepted treatment of lumbar radiculopathy^{7,9}. There is an evident need for studies that would evaluate the efficiency of treatment of this normally exhausting and expensive disease using valid instruments. This is a reason of evaluating the quality of life as an all-encompassing measure of the treatment outcome, including patients’ more responsible participation in the treatment¹⁷.

This study included patients with disc herniation and acute radicular damage, intensive pain and limited functionality. At the beginning of the treatment there was a significant damage to physical quality of life segment. Mental health was not jeopardized by the disease, though the opposite was expected, presupposing pain and inability repercussions on the patients’ psychological status^{3,27,28}.

Both questionnaires, applied comparatively, reported adequately on the physical health damages. They were manifested by pain and it influenced disability of strenuous and moderately strenuous physical activities (e.g. lifting and carrying weights, bending over during work, walking for over 1 km). The condition improved six months after the beginning of the conservative treatment. It was only in that period that one could argue the existence of discomfort of lumbar radiculopathy patients under conservative treatment. After four years there was a tendency of mild deterioration of all elements of physical functioning. This deterioration trend is statistically insignificant, but very interesting from the clinical standpoint. Was it deterioration of

just a small number of patients or the 'floor phenomenon'^{18,19?}. No answer was found by analysing the results from the lumbar disease specific NASS LBP questionnaire: the highest correlation was with values of patients with lumbar stenosis (3.1;3.9)²¹. The neurological symptoms segment of the NASS-NS questionnaire is especially significant in evaluation of treatment outcome because it focuses on the dominant symptomatology of the lumbar radiculopathy^{1,2,7}. Neurological symptoms are faster to recover at the beginning of treatment, while at later stages their healing gets slower gradually⁸. A low NASS-NS domain correlation with other scales and domains, except for that with NASS-BN (pain and disability), tells about the specificity of this domain and an evident need to use tests or questionnaires set, both generic and specific, in order to estimate and evaluate the condition of lumbar radiculopathy^{25,29}. Generic ones are needed to offer an adequate

evaluation of the patients' quality of life as compared to that of the healthy population, or that of patients suffering from different diseases. Specific ones are needed to measure more precisely special characteristics of health status and quality of life of lumbar radiculopathy patients.

Conclusion

Health conditioned quality of life of discal genesis lumbar radiculopathy patients changed from the physical functioning aspect. Their mental health remained unchanged.

The conservative physical treatment contributed to the improvement of physical health over the first six months of monitoring. After four years there was an insignificant drop of all quality of life values, indicating a need for a longer-term monitoring of these patients.

R E F E R E N C E S

1. *Tarulli AW, Raynor EM.* Lumbosacral radiculopathy. *Neuro Clin* 2007; 25(2): 387–405.
2. *Jordon J, Konstantinou K, Shanver Morgan T, Weinstein J.* Herniated lumbar disk. *Clin Evid Concise* 2005;14: 366–8.
3. *Hofreuter K, Koch U, Morfeld M.* Social inequality as a predictor of occupational reintegration of chronic back pain patients following medical rehabilitation. *Gesundheitswesen* 2008; 70(3): 145–53. (German)
4. *Haigh R, Tennant A, Biering-Sørensen F, Grimby G, Marincek C, Phillips S, et al.* The use of outcome measures in physical medicine and rehabilitation within Europe. *J Rehabil Med* 2001; 33(6): 273–8.
5. *Bošković K, Zamurović A, Mijić B.* Measuring quality of life in patients with lumbar radiculopathy. In: *World Spine Abstract. First Interdisciplinary World Congress on Spinal Surgery. World Spine 1.* Germany: Berlin, Rome: Monduzzi Editore; 2000. p. P25.
6. *Guzmán J, Esmail R, Karjalainen K, Malmivaara A, Irvin E, Bombardier C.* Multidisciplinary rehabilitation for chronic low back pain: systematic review. *BMJ* 2001; 322(7301): 1511–6.
7. *Kovacs FM, Abaira V, Zamora J, Teresa Gil del Real M, Llobera J, Fernández C, et al.* Correlation between pain, disability, and quality of life in patients with common low back pain. *Spine* 2004; 29(2): 206–10.
8. *Koes BW, van Tulder MW, Peul WC.* Diagnosis and treatment of sciatica. *BMJ* 2007; 334(7607): 1313–7.
9. *Schneider C, Krayenbühl N, Landolt H.* Conservative treatment of lumbar disc disease: patient's quality of life compared to an unexposed cohort. *Acta Neurochir* 2007; 149(8): 783–91.
10. *Awad JN, Moskovich R.* Lumbar disc herniations: surgical versus nonsurgical treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2006; 443: 183–97.
11. *Melloh M, Egli Presland C, Roeder C, Barz T, Rolli Salathe C, Tamcan O, et al.* Identification of prognostic factors for chronicity in patients with low back pain: a review of screening instruments. *International Orthop* 2009. p. 301–13.
12. *Lang E, Liebig K, Kastner S, Neundörfer B, Heuschmann P.* Multidisciplinary rehabilitation versus usual care for chronic low back pain in the community: effects on quality of life. *Spine J* 2003; 3(4): 270–6.
13. *Weinstein JN, Laurie JD, Tosteson TD, Tosteson AN, Blood EA, Abdu WA, et al.* Surgical versus nonoperative treatment for lumbar disc herniation: four-year results for the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT). *Spine* 2008; 33(25): 2789–800.
14. *Thomas KC, Fisher CG, Boyd M, Bishop P, Wing P, Dvorak MF.* Outcome evaluation of surgical and nonsurgical management of lumbar disc protrusion causing radiculopathy. *Spine* 2007; 32(13): 1414–22.
15. *Fisher C, Noonan V, Bishop P, Boyd M, Fairholm D, Wing P, et al.* Outcome evaluation of the operative management of lumbar disc herniation causing sciatica. *J Neurosurg* 2004; 100(4 Suppl): 317–24.
16. *Porchet F.* Role of surgical treatment of low back pain and lumbosacral. *Praxis* 2001; 90(43): 1878–82. (French)
17. *Atlas SJ, Keller RB, Wu YA, Deyo RA, Singer DE.* Long-term outcomes of surgical and nonsurgical management of sciatica secondary to a lumbar disc herniation: 10 year results from the maine lumbar spine study. *Spine* 2005; 30(8): 927–35.
18. *Suarez-Almazor ME, Kendall C, Johnson JA, Skeith K, Vincent D.* Use of health status measures in patients with low back pain in clinical settings. Comparison of specific, generic and preference-based instruments. *Rheumatology* 2000; 39(7): 783–90.
19. *Hollingsworth W, Deyo RA, Sullivan SD, Emerson SS, Gray DT, Jarvik JG.* The practicality and validity of directly elicited and SF-36 derived health state preferences in patients with low back pain. *Health Econ* 2002; 11(1): 71–85.
20. *Ware JE Jr.* SF-36 health survey update. *Spine* 2000; 25(24): 3130–9.
21. *Daltroy LH, Cats-Baril WL, Katz JN, Fossel AH, Liang MH.* The North American spine society lumbar spine outcome assessment Instrument: reliability and validity tests. *Spine* 1996; 21(6): 741–9.
22. *Padua R, Padua L, Ceccarelli E, Romanini E, Bondi R, Zanolì G, et al.* Cross-cultural adaptation of the lumbar North American Spine Society questionnaire for Italian-speaking patients with lumbar spinal disease. *Spine* 2001; 26(15): E344–7.
23. *Sarasqueta C, Gabaldon O, Iza I, Bèland F, Paç PM.* Cross-cultural adaptation and validation of the NASS outcomes instrument in Spanish patients with low back pain. *Eur Spine J* 2005; 14(6): 586–94.
24. *Peters A, Sabariego C, Wildner M, Sangha Dagger O.* Outcome sensitivity of the North American Spine Society Instrument with special consideration for the neurogenic symptoms of chronic back pain. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2004; 142(4): 435–41. (German)

25. *Sangha O, Wildner M, Peters A.* Evaluation of the North American Spine Society Instrument for assessment of health status in patients with chronic backache. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2000; 138(5): 447–51. (German)
26. *Iles RA, Davidson M, Taylor NF, O'Halloran P.* Systematic review of the ability of recovery expectations to predict outcomes in non-chronic non-specific low back pain. *J Occup Rehabil* 2009; 19(1): 25–40.
27. *Rosenbaum PR, Rubin DB.* The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983; 70: 41–55.
28. *Bošković K, Zamuorović A, Platiša N, Naumović N, Mijić B, Gligić A.* The significance of psychological response evaluation of lumbar syndrome patients. *Current Affairs in Neurology, Psychiatry and Borderline Fields* 2000. p. 30–7. (Serbian)
29. *Morlock R, Nerenz DR.* The NASS lumbar spine outcome assessment instrument: large sample assessment and sub-scale identification. *J Back and Musculoskel Rehab* 2002; 16(2–3): 63–9.

The paper received on January 21, 2009.



Značajna heterogenost vremena nastanka vazodilatacije zavisne od endotela kod zdravih osoba sa i bez koronarnih faktora rizika

Significance of heterogeneity in endothel-dependent vasodilatation occurrence in healthy individuals with or without coronary risk factors

Marija Polovina, Tatjana Potpara, Vojislav Giga, Miodrag Ostojić

Klinički centar Srbije, Institut za kardiovaskularne bolesti,
Klinika za kardiologiju, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Dilatacija brahijalne arterije, izazvana protokom (*flow-mediated dilation* – FMD), ima široku primenu za neinvazivno određivanje funkcije endotela. Tradicionalno, FMD izračunava se kao procenat promene prečnika arterije od početne vrednosti u proizvoljno vreme posle popuštanja poveske (obično 60 sekundi). Primećene su značajne individualne razlike u vremenskoj reakciji brahijalne arterije na hiperemijske stimulanse, moguće zbog prisustva aterosklerotičkih faktora rizika (FR). Uloga ovih razlika u određivanju funkcije endotela nije, međutim, dovoljno utvrđena. Cilj ove studije bio je da se utvrdi opseg vremena nastanka maksimalne endotel-zavisne dilatacije brahijalne arterije kod zdravih osoba sa i bez koronarnih FR, povezanost FR sa brzinom dilatacije i značaj individualnih razlika u brzini dilatacije za procenu endotelne funkcije. **Metode.** U ovu studiju bilo je uključeno 115 zdravih dobrovoljaca, 58 bez FR i 57 sa bar jednim FR. Vaskularnim ultrazvukom, merenjem prečnika arterije na 10 s, od 0 do 240 s od izazivanja hiperemijskog stimulusa, određeni su vreme maksimalne dilatacije i realna vrednost FMD. Ispitana je korelacija vremena maksimalne dilatacije i prisutnih FR. Poređenjem realne vredno-

sti FMD sa vrednošću koja se izračunava pod pretpostavkom da dilatacija uvek nastaje u 60. s (FMD₆₀), ispitan je značaj individualnih razlika u brzini dilatacije. **Rezultati.** Srednje vreme maksimalne endotel-zavisne dilatacije bilo je 68 ± 20 s, opseg od 30 – 120 s. Dilatacija je nastajala brže (62 ± 17 s) i u kraćem opsegu (30–100 s) kod osoba bez FR u odnosu na osobe sa FR (75 ± 21 s, opseg 40 – 120 s) ($p < 0,001$). Nađena je značajna korelacija između brzine dilatacije i starosti, vrednosti lipidnih frakcija, pušenja, fizičke aktivnosti i C-reaktivnog proteina. Realna srednja vrednost FMD ($6,7 \pm 3,0\%$) bila je viša ($p < 0,001$) u odnosu na FMD₆₀ ($5,2 \pm 3,5\%$), što važi i za osobe bez FR ($8,4 \pm 2,9\%$ vs $7,2 \pm 3,2\%$, $p < 0,05$), kao i one sa FR ($4,9 \pm 1,7\%$ vs $3,1 \pm 2,3\%$, $p < 0,001$). **Zaključak.** Kod zdravih osoba sa umerenim kardiovaskularnim rizikom postoji vremenska heterogenost endotel-zavisne dilatacije, zavisna od FR, koja utiče na tačnost FMD metode. Sekvencijalno merenje unutrašnjeg prečnika arterije i određivanje realne vrednosti FMD omogućava precizniju procenu funkcije endotela.

Ključne reči:

a. brachialis; vazodilatacija; endotel krvnih sudova; faktori rizika; koronarna bolest.

Abstract

Background/Aim. Brachial artery flow-mediated dilation (FMD) is extensively used for non-invasive assessment of endothelial function. Traditionally, FMD is calculated as a percent change of arterial diameter from the baseline value at an arbitrary time point after cuff deflation (usually 60 seconds). Considerable individual differences in brachial artery temporal response to hyperemic stimulus have been observed, potentially influenced by the presence of atherosclerotic risk factors (RF). The importance of such differences for the evaluation of endothelial function has not been well established. The aim of the study was to determine the time course of maximal brachial artery endothelium-dependent dilation in healthy adults with and without RF, to explore the correlation of RF with brachial artery

temporal response and to evaluate the importance of individual differences in temporal response for the assessment of endothelial function. **Methods.** A total of 115 healthy volunteers were included in the study. Out of them, 58 had no RF (26 men, mean age 44 ± 14 years) and 57 had at least one RF (29 men, mean age 45 ± 14 years). High-resolution color Doppler vascular ultrasound was used for brachial artery imaging. To determine maximal arterial diameter after cuff deflation and the time-point of maximal vasodilation off-line sequential measurements were performed every 10 seconds from 0 to 240 seconds after cuff release. True maximal FMD value was calculated as a percent change of the true maximal diameter from the baseline, and compared with FMD value calculated assuming that every participant reached maximal dilation at 60 seconds post cuff deflation (FMD₆₀). Correlation of different RF with brachial artery

temporal response was assessed. **Results.** A maximal brachial artery endothelium-dependent vasodilation occurred from 30–120 seconds after cuff release, and the mean time of endothelium-dependent dilation was 68 ± 20 seconds. Individuals without RF had faster endothelium-dependent dilation (mean time 62 ± 17 seconds), and a shorter time-span (30 to 100 seconds), than participants with RF (mean time 75 ± 21 seconds, time-span 40 to 120 seconds) ($p < 0.001$). Time when the maximal endothelium-dependent dilation occurred was independently associated with age, serum lipid fractions (total cholesterol, LDL and HDL cholesterol), smoking, physical activity and C-reactive protein. True maximal FMD value in the whole group ($6.7 \pm 3.0\%$) was significantly higher ($p < 0.001$) than FMD₆₀ ($5.2 \pm 3.5\%$). The same results were demonstrated for individuals with RF ($4.9 \pm 1.7\%$ vs $3.1 \pm 2.3\%$,

$p < 0.001$) and without RF ($8.4 \pm 2.9\%$ vs $7.2 \pm 3.2\%$, $p < 0.05$). **Conclusion.** The temporal response of endothelium-dependent dilation is influenced by the presence of coronary FR and individually heterogeneous. When calculated according to the commonly used approach, i.e. 60 seconds after cuff deflation, FMD is significantly lower than the true maximal FMD. The routinely used measurement time-points for FMD assessment may not be adequate for the detection of true peak vasodilation in individual persons. More precise evaluation of endothelial function can be achieved with sequential measurement of arterial diameter after hyperemic stimulus.

Key words:
brachial artery; vasodilatation; endothelial cells; risk factors; coronary disease.

Uvod

Imajući u vidu značaj disfunkcije endotela za patogenezu niza kardiovaskularnih oboljenja, u poslednje dve decenije uvedeno je više metoda za ispitivanje endotelne funkcije, među kojima najširu primenu ima metoda vazodilatacije brahijalne arterije izazvane protokom (*flow-mediated dilation, FMD*), čije principe je postavio Celermajer¹ 1992. godine². Ova neinvazivna metoda zasniva se na endotel-zavisnoj vazodilataciji, koja je uslovljena oslobađanjem azot-monoksida (NO) povećanjem tangencijalne sile smicanja usled naglog porasta brzine protoka krvi u brahijalnoj arteriji³. Naglo povećanje protoka krvi postiže se izazivanjem hiperemije u distalnim vaskularnim područjima podlaktice popuštanjem poveske sfingomanometra kojom je prethodno izvršena okluzija protoka krvi kroz podlakticu. Procena endotelne funkcije ostvaruje se izračunavanjem procentualne promene unutrašnjeg prečnika arterije nakon izazivanja endotel-zavisne vazodilatacije, u odnosu na bazalni prečnik. U slučaju očuvane endotelne funkcije dolazi do izdašne dilatacije ($\geq 5\%$), dok je u slučaju endotelne disfunkcije dilatacija oslabljena ili u potpunosti izostaje⁴.

U savremenoj kardiološkoj praksi, u cilju procene individualnog kardiovaskularnog rizika, u primarnoj prevenciji, pored tradicionalnih faktora rizika, sve više se koriste metode detekcije funkcionalnih i morfoloških promena arterijskog zida u prekliničkoj fazi razvoja arterioskleroze, kao što je FMD metoda^{5,6}. Da bi FMD metoda mogla da se koristi u cilju skrininga zdrave populacije neophodna je njena standardizacija⁷. Jedno od važnih nerazjašnjenih pitanja, vezano za primenu metode, jeste vreme pojave maksimalne endotel-zavisne vazodilatacije, koje je direktno povezano sa određivanjem najvećeg prečnika arterije nakon popuštanja poveske, kao i sa izračunavanjem vrednosti FMD-a. U većini dosadašnjih istraživanja najveći prečnik brahijalne arterije određivan je pod pretpostavkom da maksimalna dilatacija kod svih osoba nastaje oko 60. sekunde, a prema Preporukama za primenu metode, smatra se da najveća dilatacija nastaje između 40. i 60. sekunde od popuštanja poveske⁸. Međutim, novija istraživanja ukazuju da postoje značajne individualne razlike u brzini

dilatacije, čiji uzrok, kao i značaj za procenu endotelne funkcije, nije u potpunosti razjašnjen^{9–12}.

S obzirom na mogućnost primene FMD metode u stratifikaciji kardiovaskularnog rizika u primarnoj prevenciji, ciljevi ovog istraživanja bili su: da se odredi vremenski opseg nastanka maksimalne endotel zavisne vazodilatacije kod zdravih ispitanika sa i bez aterosklerotskih faktora rizika, da se utvrdi povezanost aterosklerotskih faktora rizika sa vremenom nastanka maksimalne dilatacije, kao i da se proceni značaj individualnih razlika u vremenu nastanka maksimalne dilatacije za primenu FMD metode.

Metode

Istraživanje je sprovedeno u periodu od 2005. do 2007. u Institutu za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije, prospektivnim uključivanjem 115 zdravih odraslih dobrovoljaca koji nisu prethodno lečeni od kardiovaskularnog ili drugog oboljenja. Na osnovu prisustva faktora rizika izvršena je podela na podgrupu osoba bez faktora rizika i podgrupu sa bar jednim faktorom rizika. Pored „tradicionalnih“ faktora rizika (arterijska hipertenzija, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, snižene vrednosti HDL holesterola, povišene vrednosti glikemije našte, pušenje, porodično opterećenje za ranu pojavu koronarne bolesti, gojaznost i gojaznost abdominalnog tipa, procenjena na osnovu obima struka), kod ispitanika je utvrđeno i prisustvo dva činioca koji su povezani sa povišenim kardiovaskularnim rizikom i endotelnom disfunkcijom, ali koji se (za sada) ne smatraju tradicionalnim faktorima rizika. To su nedostatak fizičke aktivnosti (< 30 minuta kontinuirane fizičke aktivnosti bar pet dana u nedelji) i povišene vrednosti visokosenzitivnog C-reaktivnog proteina (hsCRP ≥ 2 mg/L). Osobe u prvoj podgrupi nisu imale nijedan tradicionalni ili netradicionalni faktor rizika, dok su osobe sa bar jednim faktorom rizika činile drugu podgrupu. Bili su uključeni samo ispitanici sa novootkivenom arterijskom hipertenzijom, poremećajem metabolizma glukoze ili dislipidemijama, kako bi se izbegao uticaj prethodnog lečenja na brzinu i veličinu endotel-zavisne dilatacije. Srčano oboljenje, kao i oboljenja drugih organa isključeni su na osnovu anamnestičkih podataka, objektivnog nalaza, laboratorij-

skih analiza, standardnog EKG-a, ehokardiografskog pregleda i testa fizičkim opterećenjem. Niko od ispitanika nije uzimao lekove za vreme istraživanja. Iz studije su isključene osobe kod kojih je utvrđeno da su ranije lečene, ili da imaju aktuelnu kardiovaskularnu bolest, ili oboljenje drugih organa, osobe koje se već medikamentno leče od hipertenzije, dijabetesa ili dislipidemija, osobe sa vrednostima hsCRP > 10 mg/L, leukocitozom i povišenim vrednostima fibrinogena, jer ovi pokazatelji ukazuju na stanje akutne inflamacije zbog moguće infekcije, kao i osobe kod kojih nije bilo moguće dobiti tehnički kvalitetan snimak brahijalne arterije (ukupno 12 osoba).

Procena endotelne funkcije obavljena je u skladu sa Preporukama za primenu metode, u uslovima optimalne sobne temperature (22–25° C), u isto doba dana (od 11 do 15 časova) uz sprovođenje preporuke o neunošenju hrane, kafe, čajeva, preparata vitamina C i apstinenciju od pušenja najmanje 12 časova pre studije⁸. Pre započinjanja ispitivanja učesnici su zauzeli udoban položaj na leđima najmanje 10 minuta, nakon čega je izvršeno merenje krvnog pritiska i srčane frekvencije. Korišćen je ultrazvučni aparat *Agilent Image Point HX* opremeljen sondom za vaskularni ultrazvuk frekvencije 7,5 MHz, a u istraživanju je vršena 2D i kolor dopler akvizicija snimaka, uz kontinuirani EKG monitoring. Merenja su obavljena na ispruženoj desnoj ruci koja je bila oslonjena na čvrstu podlogu. Nakon akvizicije zadovoljavajućeg uzdužnog preseka arterije sa jasnom registracijom intimalnih površina prednjeg i zadnjeg zida arterije, pomoću markera na koži obeležena je visina položaja sonde od antekubitalne fosse i u daljem toku pozicija sonde nije menjana. Prvo je obavljeno snimanje odabranog uzdužnog preseka arterije u bazalnim uslovima i memorisanje snimka na VHS traku. Hiperemijski stimulus izazvan je postavljanjem poveske sfingomanometra na podlakticu i nadvavanjem manžetne do vrednosti pritiska najmanje 50 mmHg iznad sistolnog pritiska ispitivane osobe, a trajanje okluzije bilo je 5 minuta. Trideset sekundi pre kraja okluzije započeto je snimanje odabranog segmenta arterije sa memorisanjem snimka na VHS traku. Snimanje je kontinuirano trajalo do 4. minuta (240 s) od naglog popuštanja poveske imajući u vidu da se, na osnovu iskustva naše laboratorije i podataka iz literature kod zdravih osoba u ovom periodu može očekivati nastanak maksimalne vazodilatacije^{9, 10, 12}. Sva merenja prečnika brahijalne arterije izvršena su sa snimaka na VHS traci primenom digitalnih kalipera, sinhrono sa R-zupcem na EKG-u, kako bi odgovarala kraju diastole. Merenje je obavljeno od tačke spoja lumena i intime prednjeg zida, do tačke spoja lumena i intime zadnjeg zida arterije. Za svako merenje, vrednost poprečnog prečnika arterije izračunata je kao srednja vrednost tri merenja dijametara sa različitih mesta duž istog uzdužnog preseka odabranog segmenta arterije. Da bi se odredilo vreme nastupanja maksimalne vazodilatacije nakon izazivanja hiperemijskog stimulusa, izvršeno je merenje unutrašnjih dijametara brahijalne arterije sekvencijalno, na svakih 10 sekundi, od 0 do 240 sekundi nakon popuštanja poveske. Odabrani su intervali merenja od 10 sekundi, jer je na osnovu iskustva, kao i podataka iz literature poznato da se

merenjem u intervalima od 10 ili 20 sekundi adekvatno prati brzina vazodilatacije brahijalne arterije. Kod svakog ispitanika određeni su prečnici: D_{baz} koji odgovara bazalnom prečniku brahijalne arterije, kao i D_0 , D_{10} , D_{20} ... do D_{240} koji odgovaraju prečnicima određenim od 0 do 240 sekundi nakon popuštanja poveske. Na osnovu ovih merenja, kod svakog ispitanika utvrdjen je stvarni maksimalni prečnik arterije (D_{maks}) i vreme nastanka maksimalne dilatacije. Na osnovu vremena nastanka najveće dilatacije svakog od učesnika studije, utvrdjen je opseg vremena potreban za pojavu maksimalne vazodilatacije brahijalne arterije, kao i srednje vreme maksimalne dilatacije.

Vrednost FMD određena je prema formuli:

$$\text{FMD} = [(D_{\text{maks}} - D_{\text{baz}}) / D_{\text{baz}}] \times 100 \text{ (izraženo u procentima).}$$

Kod svakog učesnika studije na ovaj način je izračunata realna vrednost FMD, koja je poređena sa vrednošću FMD izračunatom u 60. sekundi (FMD_{60}), kada se uobičajeno određuje najveći prečnik arterije. Vrednost FMD_{60} je izračunata primenom prethodno navedene formule, u kojoj je umesto D_{maks} korišćen prečnik brahijalne arterije u 60. sekundi kod svakog ispitanika. Poređenjem realne vrednosti FMD i FMD_{60} ispitan je značaj određivanja tačnog vremena nastanka maksimalne vazodilatacije za procenu endotelne funkcije.

Korišćen je statistički program SPSS (*Statistical Package for Social Science*). Numeričke neprekidne varijable prikazane su kao aritmetička sredina i odgovarajuća standardna devijacija. Za proveru normalnosti raspodele korišćen je Kolmogorov – Smirnovljevi test. Provera značajnosti razlike izvršena je primenom Studentovog *t*-testa, a u slučaju da nije zadovoljen uslov normalne raspodele, korišćen je odgovarajući neparametarski test (Mann-Whitney *U*-test, Pearsonov χ^2 test). U prikazu rezultata, pored srednje vrednosti i aritmetičke sredine, navedeni su interval poverenja na nivou verovatnoće 0,95 – CI i verovatnoća „*p*“ (značajnim su smatrane vrednosti $p < 0,05$), a u slučaju neparametarskog testa – mediana i interkvartilni opseg (IQR), odnosno vrednost χ^2 i stepen slobode DF. Univarijantnom linearnom regresijom identifikovana su obeležja posmatranja (faktori rizika) statistički značajno povezana sa vremenom nastanka maksimalne dilatacije, koja su zatim uključena u multivarijantnu linearnu regresiju. Multivarijantnom linearnom regresijom, modelom korak po korak završne analize, identifikovani su multivarijantni pokazatelji vremena dostizanja maksimalne vazodilatacije. U prikazu rezultata regresione analize navedeni su regresioni koeficijent, interval poverenja na nivou verovatnoće 0,95 – CI i verovatnoća *p*.

Rezultati

U istraživanju je učestvovalo 115 ispitanika, 58 (50,4%) bez koronarnih faktora rizika i 57 (49,6%) sa prisutnim bar jednim faktorom rizika. Među ispitanicima sa faktorima rizika, četiri osobe imale su samo jedan faktor rizika (tri pušenje i jedan povišen hsCRP), šest je imalo dva faktora rizika, 22 je imalo tri faktora rizika i 25 je imalo četiri i više faktora rizika od koronarne bolesti. Distribucija učestalosti faktora rizika kod ovih ispitanika prikazana je u tabeli 1. Stariji učesnici su u

Tabela 1
Distribucija faktora rizika po polu, kao i ukupna učestalost faktora rizika u podgrupi ispitanika prisutnim sa faktorima rizika

Faktori rizika	Pol					
	Muški (n = 29, 100%)		Ženski (n = 28, 100%)		Ukupno (n = 57, 100%)	
	n	%	n	%	n	%
Pušenje	19	65,5	21	75,0	40	70,2
Sistolni pritisak \geq 140 mmHg	13	44,8	16	57,1	29	50,9
Dijastolni pritisak \geq 90 mmHg	13	44,8	18	64,3	31	54,4
Glikemija našte \geq 5,6 mmol/L	6	20,7	8	28,5	14	24,6
Ukupni holesterol \geq 5 mmol/L	27	93,1	24	85,7	51	89,5
LDL holesterol \geq 3,5 mmol/L	25	86,2	21	75,0	46	80,7
HDL holesterol – (muškarci $<$ 1,0 mmol/L, žene $<$ 1,3 mmol/L)	13	44,8	11	39,3	24	42,1
Trigliceridi $>$ 1,7 mmol/L	20	68,9	16	57,1	36	63,1
hsCRP \geq 2 mg/L	15	52	12	42	27	47
Fizička aktivnost $<$ 30 min/dan	15	51,7	11	39,2	26	45,6
Gojaznost (BMI \geq 25 kg/m ²)	24	82,7	9	32,1	33	57,9
Abdominalna gojaznost – (Obim struka: muškarci $>$ 102 cm, žene $>$ 88 cm)	14	48,3	7	25,0	21	36,8
Porodično opterećenje	14	48,3	10	35,7	24	42,1

BMI – *body mass index* (Indeks telesne mase)

proseku imali više faktora rizika (sve osobe starije od 60 godina imale su četiri i više faktora rizika). Nisu postojale značajne razlike u pogledu učestalosti pojedinih faktora rizika u odnosu na pol, sa izuzetkom gojaznosti, koja je bila značajno više prisutna kod osoba muškog pola ($p < 0,001$).

Poređenjem učesnika sa i bez faktora rizika nisu utvrđene razlike u pogledu starosti i pola, međutim poređenjem vrednosti obeležja koja su označena kao faktori rizika pokazane su značajne razlike između dve podgrupe (tabela 2). Iz

go kod osoba sa faktorima rizika (40 do 120 sekundi) (slika 1).

Srednje vreme nastanka maksimalne endotel-zavisne vazodilatacije bilo je 68 ± 20 sekundi. Kod osoba bez faktora rizika srednje vreme pojave najveće vazodilatacije (62 ± 17 sekundi) bilo je značajno kraće ($p < 0,001$) u poređenju sa ispitanicima sa faktorima rizika (75 ± 21 sekundi), što je prikazano na slici 2.

Tabela 2
Razlike u vrednostima obeležja posmatranja koja su označena kao faktori rizika između osoba sa i bez koronarnih faktora rizika

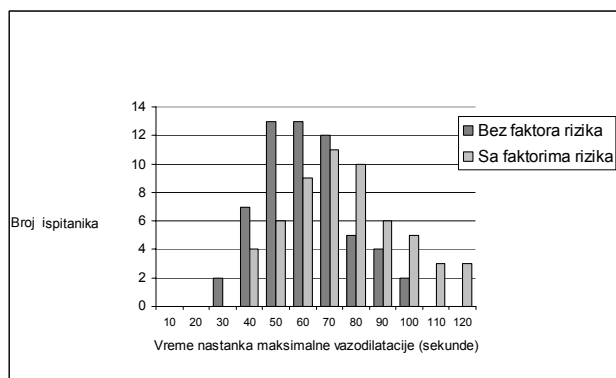
Obeležja posmatranja	Bez faktora rizika (n = 58)		Sa faktorima rizika (n = 57)		SE	95% CI	p
	$\bar{x} \pm SD$		$\bar{x} \pm SD$				
Starost (godine)	44 \pm 14		45 \pm 14		3	-6 do 4	NS
Glikemija našte (mmol/L)	4,63 \pm 0,43		5,08 \pm 0,72		0,1	-0,7 do -0,2	$<$ 0,001
Ukupni holesterol (mmol/L)	4,97 \pm 0,54		6,33 \pm 0,99		0,15	-1,60 do -1,01	$<$ 0,001
LDL holesterol (mmol/L)	2,98 \pm 0,41		4,65 \pm 1,09		0,15	-1,97 do -1,36	$<$ 0,001
HDL holesterol (mmol/L)	1,44 \pm 0,38		1,06 \pm 0,27		0,06	0,26 do 0,51	$<$ 0,001
Trigliceridi (mmol/L)	1,11 \pm 0,36		1,95 \pm 0,96		0,14	-1,12 do -0,58	$<$ 0,001
Sistolni pritisak (mmHg)	120 \pm 9		136 \pm 17		3	-20 do -10	$<$ 0,001
Dijastolni pritisak (mmHg)	76 \pm 7		89 \pm 12		2	-16 do -9	$<$ 0,001
Telesna masa (kg)	72 \pm 11		79 \pm 16		3	-13 do -2	0,005
Obim struka (cm)	83 \pm 8		94 \pm 14		2	-15 do -7	$<$ 0,001
BMI (kg/m ²)	23 \pm 2		26 \pm 4		1	-4 do -1	$<$ 0,001
	mediana (IQR)		mediana (IQR)				
hsCRP (mg/h)	1,42 (0,9–1,2)		3,8 (2,9–4,7)				$<$ 0,001
	n	%	n	%	χ^2	DF	
Pol (muški)	26	44,8	29	50,9	0,42	1	NS

BMI – *body mass index* (Indeks telesne mase)

poređenja su izostavljeni pušenje, porodično opterećenje za koronarnu bolest i fizička neaktivnost jer nijedna osoba prve podgrupe nije imala ove faktore rizika.

Opseg vremena nastanka maksimalne endotel-zavisne vazodilatacije bio je od 30 do 120 sekundi i odgovarao je normalnoj raspodeli ($Z = 1,18$, $p = NS$). Kod osoba bez faktora rizika opseg vremena nastanka najveće dilatacije bio je nešto kraći i užji (30 do 100 sekundi), ne-

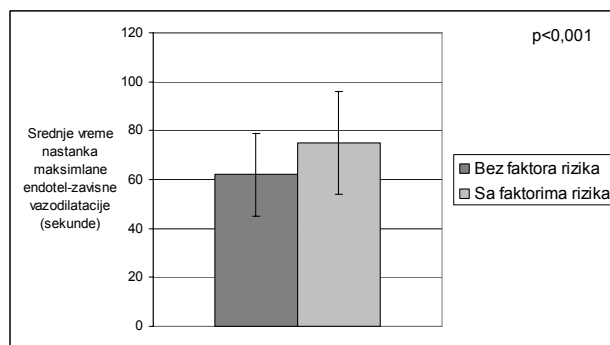
U 60. sekundi, kada se uobičajeno određuje maksimalni prečnik brahijalne arterije, najveća dilatacija registrovana je kod svega 22 osobe (13 osoba bez faktora rizika i devet osoba sa faktorima rizika), dok je u preporučenom intervalu za merenje maksimalne vazodilatacije između 40. i 60. sekunde, najveća vazodilatacija zabeležena kod 52 osobe (33 osobe bez faktora rizika i 19 osoba sa faktorima rizika), što je manje od polovine ukupnog broja ispitanika (45,2%).



Sl. 1 – Vremenski opseg i raspodela učestalosti vremena nastanka maksimalne vazodilatacije

Opseg vrednosti najveće endotel-zavisne vazodilatacije (realna vrednost FMD) iznosio je od 2,1 do 14,6%, a srednja vrednost FMD bila je $6,7 \pm 3,0\%$. Kod osoba bez faktora rizika opseg vrednosti FMD bio je 4,9 do 14,9%, a srednja vrednost FMD $8,4 \pm 2,9\%$, što je značajno više ($p < 0,001$) nego kod ispitanika sa faktorima rizika, kod kojih su zabeležene vrednosti FMD od 2,1 do 8,6%, a srednja vrednost FMD $4,9 \pm 1,7\%$.

Imajući u vidu da je istraživanje pokazalo razliku u brzini vazodilatacije zavisno od prisustva faktora rizika, ispitali



Sl. 2 – Razlika u srednjem vremenu nastanka maksimalne endotel-zavisne vazodilatacije kod osoba sa i bez faktora rizika od koronarne bolesti

nja, porodičnog opterećenja, glikemije našte, koncentracija ukupnog i LDL holesterola, triglicerida i hsCRP sa nastankom maksimalne vazodilatacije, dok je za serumsku koncentraciju HDL holesterola i fizičku aktivnost utvrđena inverzna povezanost sa brzinom dilatacije. Multivarijantnom analizom identifikovani su najvažniji pokazatelji vremena nastanka maksimalne vazodilatacije, a to su starost, pušenje i serumska koncentracija hsCRP – prediktori sporije endotel-zavisne dilatacije i fizička aktivnost i HDL holesterol – prediktori brže dilatacije (tabela 3). Kod osoba sa faktorima rizika poka-

Tabela 3
Multivarijantni pokazatelji vremena nastanka maksimalne vazodilatacije u celoj grupi, kao i kod ispitanika sa i bez arteriosklerotskih faktora rizika

Multivarijantni pokazatelji	Regresioni koeficijent	95% CI	<i>p</i>
Svi učesnici			
starost	0,09	0,01 do 0,26	< 0,001
fizička aktivnost	-12,03	-17,86 do -6,20	< 0,001
pušenje	0,52	0,34 do 0,70	< 0,001
HDL holesterol	-11,98	-17,38 do -6,57	< 0,001
hsCRP	10,78	5,60 do 15,97	< 0,001
Osobe sa faktorima rizika			
fizička aktivnost	-8,7	-15,0 do -2,5	0,007
ukupni holesterol	3,7	1,2 do 6,3	0,005
pušenje	1,1	0,8 do 1,3	< 0,001
Osobe bez faktora rizika			
fizička aktivnost	-10,7	-17,4 do -4,1	0,002
LDL holesterol	17,6	12,0 do 23,2	< 0,001
HDL holesterol	-8,9	-16,2 do -1,7	0,016
hsCRP	8,2	2,1 do 14,2	0,009

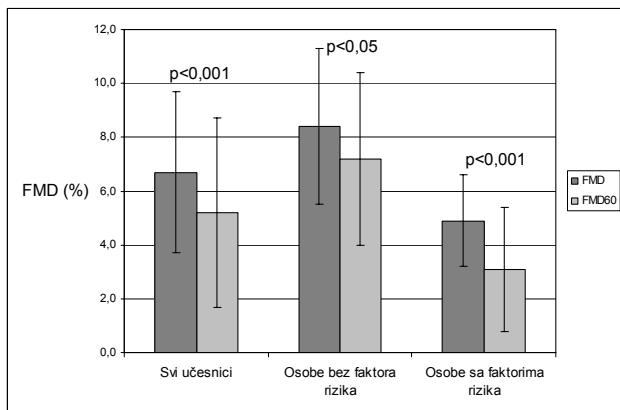
smo povezanost vremena nastanka maksimalne vazodilatacije i obeležja posmatranja koja su označena kao faktori rizika (starost, vrednost sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, glikemije našte, ukupnog, LDL i HDL holesterola, triglicerida, hsCRP, pušenje, nasledna predispozicija za koronarnu bolest, fizička aktivnost, gojaznost). Prvo smo ispitali povezanost navedenih obeležja i vremena nastanka maksimalne dilatacije u grupi kao celini, uključivši u ispitivanje sve vrednosti navedenih obeležja, kako normalne, tako i povišene. Zatim smo posebno ispitali povezanost u prethodno definisanim podgrupama ispitanika, kako bismo bliže utvrdili značaj pojedinih činilaca za kinetiku vazodilatacije.

U celoj grupi pokazana je značajna univarijantna direktna povezanost godina starosti, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, gojaznosti opšteg i abdominalnog tipa, puše-

zana je univarijantna povezanost svih prethodno navedenih obeležja posmatranja i brzine vazodilatacije. I u ovoj grupi kao multivarijantni pokazatelj brže vazodilatacije izdvojila se fizička aktivnost, dok su multivarijantni pokazatelji sporije dilatacije bili pušenje i ukupni holesterol (tabela 3.). Kod ispitanika bez faktora rizika pokazana je povezanost krvnog pritiska, lipidnih frakcija, hsCRP i fizičke aktivnosti sa vremenom nastanka maksimalne vazodilatacije. Kao i prethodno, fizička aktivnost bila je multivarijantni prediktor brže dilatacije, kao i koncentracija HDL holesterola, dok su vrednosti LDL holesterola i hsCRP bile multivarijantni prediktori sporije dilatacije (tabela 3).

Poređenjem realne srednje vrednosti FMD kod svih učesnika studije sa vrednošću FMD koja je izračunata pod pretpostavkom da maksimalna vazodilatacija kod svakog

učesnika nastaje u 60. sekundi (FMD₆₀), pokazano je da je realna srednja vrednost FMD ($6,7 \pm 3,0\%$) značajno viša ($p < 0,001$) u odnosu na FMD₆₀ ($5,2 \pm 3,5\%$), kao što je prikazano na slici 3. Isti rezultati dobijeni su nakon poređenja stvarne srednje vrednosti FMD i FMD₆₀ kod osoba sa i bez faktora rizika. Realna srednja vrednost FMD kod osoba bez faktora rizika ($8,4 \pm 2,9\%$) bila je viša ($p < 0,05$) od FMD₆₀ ($7,2 \pm 3,2\%$). I kod ispitanika sa faktorima rizika stvarna srednja vrednost FMD ($4,9 \pm 1,7\%$), bila je značajno viša ($p < 0,001$) nego FMD₆₀ ($3,1 \pm 2,3\%$) – (slika 3).



Sl. 3 – Razlike između stvarne srednje vrednosti endotel-zavisne vazodilatacije (FMD) i FMD₆₀

Diskusija

Rezultati ovog istraživanja pokazali su značajne individualne razlike i veliki vremenski raspon nastanka maksimalne endotel-zavisne vazodilatacije brahijalne arterije. Osobe bez koronarnih faktora rizika prosečno brže ostvaruju maksimalnu vazodilataciju, a opseg vremena nastanka najveće dilatacije uži je i kraći nego kod ispitanika sa faktorima rizika. U 60. sekundi, kada se uobičajeno određuje maksimalni prečnik brahijalne arterije, najveća dilatacija registrovana je kod svega 22 osobe, dok je u preporučenom intervalu za merenje maksimalne vazodilatacije između 40. i 60. sekunde najveća dilatacija zabeležena kod manje od polovine ukupnog broja ispitanika. Ovi rezultati u saglasnosti su sa rezultatima do sada objavljenih istraživanja koja su pokazala značajnu vremensku heterogenost u brzini endotel-zavisne vazodilatacije, kako kod osoba sa kardiovaskularnom bolešću, tako i kod zdravih ispitanika. Jedno od prvih istraživanja vremenske heterogenosti objavili su Bressler i sar.¹¹ 2000. godine, a slično istraživanje dve godine kasnije objavila je i grupa autora okupljena oko Pálinkás-a¹³. Oba istraživanja sprovedena su kod osoba sa koronarnom bolešću. Srednje vreme maksimalne vazodilatacije u studiji Bressler-a i sar.¹¹ bilo je 81 sekundu, a u onoj Pálinkás-a i sar.¹³ 87 sekundi. Najduže vreme potrebno za nastanak maksimalne dilatacije u prvoj studiji¹¹ bilo je čak 290 sekundi, a u drugoj¹³ 190 sekundi. Poređenjem ovih nalaza sa rezultatima našeg ispitivanja može se zaključiti da zdrave osobe imaju užu raspon nastanka maksimalne vazodilatacije i da u proseku brže dostižu najveću dilataciju, što je od značaja za praktičnu primenu FMD me-

tode. Treba napomenuti da su pomenuta istraživanja ograničena činjenicom da su učesnici u vreme ispitivanja bili lečeni odgovarajućom terapijom osnovnog oboljenja, sa izuzetkom nitrata, te se ne može isključiti uticaj lekova na kinetiku vazodilatacije brahijalne arterije. Prvo istraživanje koje je pokazalo vremensku heterogenost nastanka maksimalne vazodilatacije kod osoba bez kardiovaskularne bolesti objavili su Arrowood i sar.¹⁴ U toj studiji učestvovala su osobe starosti od 22 do 61 godine, od kojih je 57% imalo faktore rizika od koronarne bolesti. Pokazano je da maksimalna vazodilatacija nastaje u vremenskom intervalu između 15 i 85 sekundi i da samo 45% ispitanika postiže najveću vazodilataciju između 45. i 60. sekunde od hiperemijskog stimulusa. Rezultati studije Arrowood-a i sar. približni su rezultatima ovog ispitivanja u pogledu vremenskog opsega potrebnog za dostizanje maksimalne vazodilatacije, mada je vremenski interval nešto užu nego kod naših ispitanika, što je najverovatnije uslovljeno time što su učesnici navedene studije bili prosečno mlađi (34 godine) u odnosu na učesnike naše studije. Slične rezultate kasnije su objavili i drugi autori, pokazujući da se vazodilatacija kod zdravih mladih osoba prosečno ostvaruje značajno pre 60. sekunde^{10, 15}. I novije studije, u kojima je primenjena savremena kompjuterska tehnologija radi lakšeg i preciznijeg detektovanja promena u protoku krvi i prečniku brahijalne arterije, potvrđuju vremensku heterogenost vazodilatacije. U istraživanju Peretz-a i sar.¹² u koje su bili uključeni zdravi dobrovoljci starosti od 18 do 49 godina, pokazano je da je srednje vreme nastanka vazodilatacije 67,8 sekundi, ali je kod oko 30% ispitanika najveća vazodilatacija nastupila kasnije u odnosu na prosečno vreme (do 180 sekunde).

Većina dosadašnjih istraživanja pokazala je značajnu heterogenost vremena nastanka maksimalne vazodilatacije, ali je mali broj istraživača pokušao da objasni uzroke ove pojave. Skorašnje studije ukazuju da je brzina vazodilatacije negativno povezana sa kardiovaskularnim rizikom procenjenim Framingamskom skalom, kao i povećanom debljinom intime i medije u zidu karotidnih arterija (*intima-media thickness*)¹⁶. Naše istraživanje dopunjuje saznanja o značaju pojedinih faktora rizika za kinetiku vazodilatacije brahijalne arterije. Pokazali smo da su najvažniji prediktori sporije dilatacije starost, pušenje, hsCRP, kao i koncentracije ukupnog, odnosno LDL holesterola. Suprotno tome, fizička aktivnost i HDL holesterol povezani su sa bržom vazodilatacijom. Iako ovim ispitivanjem nismo utvrđivali patofiziološke mehanizme kojim pojedini faktori rizika utiču na brzinu vazodilatacije, povezanost navedenih faktora rizika i vremena nastanka maksimalne vazodilatacije mogla bi se objasniti njihovim uticajem na brzinu i stepen aktivacije enzima endotelne azot-monoksid sintaze (eNOS) koji stvara NO. Poznato je da je kinetika eNOS s jedne strane određena genetskim polimorfizmom samog enzima, a s druge strane dejstvom egzogenih činilaca, s tim da različite forme enzima pokazuju različitu osetljivost na štetno dejstvo faktora rizika¹⁷. Poznato je da povišena serumaska koncentracija LDL holesterola, posebno oksidisanog LDL holesterola, kao i oksidišućih komponenta duvanskog dima, u endotelnim ćelijama dovodi do redistribucije eNOS iz subplazmalealnog ka dubljim intrace-

lularnim odeljcima, gde je aktivnost enzima smanjena, uz istovremeno smanjenje transkripcije i translacije gena za eNOS^{18,19}. Pored toga, koncentracija kofaktora neophodnih za normalnu funkciju eNOS smanjuje se u uslovima oksidativnog stresa, što negativno utiče na brzinu aktivacije enzima²⁰. Dodatni mehanizam, kojim faktori rizika, kao što je hiperholesterolemija, nepovoljno utiču na brzinu stvaranja NO, jeste povećanje koncentracije endogenog inhibitora eNOS, asimetričnog dimetilarginina²¹. Cardounel i sar.²² pokazali su da postoji doznno-zavisno smanjenje brzine stvaranja NO usled inhibicije eNOS asimetričnim dimetilargininom. Pored asimetričnog dimetilarginina i CRP nepovoljno utiče na endotelnu funkciju, smanjujući sposobnost enzima eNOS da stvara NO²³. Posebno je značajno da rezultati ovog istraživanja ukazuju na kontinuiranu negativnu povezanost brzine endotel-zavisne vazodilatacije i serumskih koncentracija LDL holesterola i hsCRP, čak i kod osoba bez pridruženih faktora rizika, kod kojih su vrednosti pomenutih činilaca u granicama koje se smatraju normalnim. Nasuprot tome, fizička aktivnost i HDL holesterol, čiji je protektivni uticaj na kardiovaskularni sistem poznat, najvažniji su prediktori brže vazodilatacije. Fizička aktivnost povećava intracelularnu koncentraciju eNOS i kapacitet endotelnih ćelija za oslobađanje NO, dok HDL holesterol olakšava ostvarivanje normalnog protoka signala od membrane endotelne ćelije do enzima eNOS, sprečavajući odvajanje enzima od ćelijske membrane i njegovu inaktivaciju^{24,25}.

Na osnovu rezultata ovog istraživanja, kao i istraživanja drugih autora, nema sumnje da postoji značajna vremenska heterogenost vazodilatacije brahijalne arterije. Međutim, postavlja se pitanje da li ova heterogenost utiče na procenu endotelne funkcije FMD metodom, ili je možemo zanemariti i određivati endotelnu funkciju aproksimacijom da vazodilatacija kod svih nastaje u približno isto vreme – oko 60. sekunde od hiperemijskog stimulusa. Da bismo dali odgovor na ovo pitanje poredili smo vrednost FMD, koja je izračunata na osnovu određivanja individualnog vremena pojave najveće dilatacije (realna vrednost FMD) i vrednost FMD koja je izračunata pod pretpostavkom da vazodilatacija kod svih učesnika nastaje u 60. sekundi (FMD₆₀). Analizom svih učesnika studije zajedno pokazali smo da je realna srednja vrednost FMD-a značajno viša od FMD₆₀. Posebno je značajno da je i kod osoba bez koronarnih faktora rizika, kod kojih je srednje vreme pojave maksimalne vazodilatacije (62 sekunde) vrlo blisko 60. sekundi, stvarna srednja vrednost FMD značajno različita od srednje vrednosti FMD₆₀. Još veća razlika pokazana je kod ispitanika sa faktorima rizika. Realna srednja vrednost FMD u ovoj grupi granično je normalna, dok je srednja vrednost FMD u 60. sekundi značajno niža u odnosu na prihvaćenu vrednost normalne vazodilatacije $\geq 5\%$. Do istih nalaza došli su i drugi autori poredeći stvarnu vrednost maksimalne endotel-zavisne vazodilatacije, sa vrednošću FMD₆₀^{11,13}. Aproksimacijom da se kod svih ispitanika maksimalna vazodilatacija brahijalne arterije registruje u 60. sekundi značajno se potcenjuje realna endotelna funkcija. Ovo je od posebnog značaja kada se procena endotelne funkcije

vrši kod osoba kod kojih se mogu očekivati granične vrednosti endotel-zavisne vazodilatacije, kao što su ispitanici sa kardiovaskularnim faktorima rizika, kod kojih je provera endotelne funkcije značajna u stratifikaciji rizika od progresije kardiovaskularnog oboljenja i nastanka komplikacija²⁶. Pored toga, razlike u brzini vazodilatacije značajne su za standardizaciju FMD metode, jer ukazuju na neophodnost usvajanja protokola višestrukog merenja unutrašnjeg dijametra arterije nakon popuštanja poveske sfingomanometra u cilju preciznije procene endotelne funkcije kod različitih grupa ispitanika^{12,13,27}. Ovo se može postići sekvencijalnim merenjem unutrašnjeg prečnika arterije sa memorisanih snimaka, prethodno dobijenih kontinuiranim snimanjem odgovarajućeg uzdužnog preseka od momenta izazivanja hiperemijskog stimulusa do 4. minuta nakon popuštanja poveske, jer se u tom vremenskom rasponu odigrava maksimalna endotel-zavisna vazodilatacija. Intervali sekvencijalnog merenja od 10 sekundi omogućavaju preciznu procenu vremena pojave maksimalne vazodilatacije. Vrednost FMD određena na ovaj način odgovara realnoj endotelnoj funkciji. Uzevši u obzir da je sekvencijalno merenje unutrašnjeg prečnika brahijalne arterije relativno složeno i vremenski zahtevno, nameće se potreba za uvođenjem novih kompjuterskih softvera koji omogućavaju kontinuirano vremensko praćenje i preciznu detekciju endotelne površine brahijalne arterije, čime se omogućava automatsko određivanje vremena pojave i veličine maksimalne vazodilatacije, sa preciznošću koja premašuje klasično sekvencijalno merenje^{28,29}. Ovim se sprečava preterano opterećenje ispitivača koji primenjuje metodu i smanjuje opasnost od greške pri ponavljanim merenjima. Iako ovakvi kompjuterizovani sistemi već postoje, njihova dostupnost je ograničena. Međutim, moguće je da će se daljim unapređenjem tehnologije dostupnost ovih sistema povećati, što će biti korak ka unapređenju FMD metode, a time i bržoj i jednostavnijoj i preciznijoj proceni funkcije endotela..

Zaključak

Metoda protokom izazvane vazodilatacije brahijalne arterije neinvazivna je, jednostavna i dostupna metoda procene funkcije endotela. Njena šira primena kao pomoćnog sredstva za procenu individualnog kardiovaskularnog rizika u primarnoj prevenciji nalaže potrebu za standardizacijom, čime bi se prevazišla ograničenja vezana za dobijanje i interpretaciju rezultata. Rezultati ovog istraživanja potvrđuju postojanje značajnih individualnih razlika u vremenu nastanka maksimalne vazodilatacije, koje su uslovljene uticajem različitih faktora rizika na kinetiku endotel-zavisne dilatacije brahijalne arterije. Vremenska heterogenost vazodilatacije veoma je značajna za procenu funkcije vaskularnog endotela. Preciznija procena endotelne funkcije može se postići sekvencijalnim merenjima unutrašnjeg prečnika arterije u intervalima od 10 sekundi od popuštanja poveske do 4. minuta od izazivanja hiperemijskog stimulusa, što može doprineti standardizaciji metode.

L I T E R A T U R A

1. *Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340(8828): 1111–5.
2. *Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ.* Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007; 115(10): 1285–95.
3. *Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkeali EH, Thuillet C, et al.* Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91(5): 1314–9.
4. *Faulx MD, Wright AT, Hoit BD.* Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J* 2003; 145(6): 943–51.
5. *Bots ML, Westerink J, Rabelink TJ, de Koning EJ.* Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *Eur Heart J* 2005; 26(4): 363–8.
6. *Kasprzak JD, Klosińska M, Drożdż J.* Clinical aspects of assessment of endothelial function. *Pharmacol Rep* 2006; 58 Suppl: 33–40.
7. *Smith SC Jr, Greenland P, Grundy SM.* AHA Conference Proceedings. Prevention conference V: Beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary. American Heart Association. *Circulation* 2000; 101(1): 111–6.
8. *Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al.* International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2): 257–65.
9. *Berry KL, Skyrme-Jones RA, Meredith IT.* Occlusion cuff position is an important determinant of the time course and magnitude of human brachial artery flow-mediated dilation. *Clin Sci (Lond)* 2000; 99(4): 261–7.
10. *Betik AC, Luckham VB, Hughson RL.* Flow-mediated dilation in human brachial artery after different circulatory occlusion conditions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286(1): H442–8.
11. *Bressler B, Chan S, Mancini GBJ.* Temporal response of brachial artery dilation after occlusion and nitroglycerin. *Am J Cardiol* 2002; 85: 391–94.
12. *Peret A, Leotta DF, Sullivan JH, Trenga CA, Sands FN, Aulet MR, et al.* Flow mediated dilation of the brachial artery: an investigation of methods requiring further standardization. *BMC Cardiovasc Disord* 2007; 7: 11.
13. *Pálkás A, Tóth E, Vänneri L, Rigo F, Csanády M, Picano E.* Temporal heterogeneity of endothelium-dependent and -independent dilatation of brachial artery in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002; 18(5): 337–42.
14. *Arrowood JA, Feezor R, Fisher MR, Ravindra PV, Makboul RG, Nixon JV.* Determination of time to maximal flow-mediated, endothelial-dependent vasodilator response of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 320A.
15. *Juonala M, Kähönen M, Laitinen T, Hutri-Kähönen N, Jokinen E, Taittonen L, et al.* Effect of age and sex on carotid intima-media thickness, elasticity and brachial endothelial function in healthy adults: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *Eur Heart J* 2008; 29(9): 1198–206.
16. *Chironi G, Craiem D, Miranda-Lacort J, Levenson J, Simon A.* Impact of shear stimulus, risk factor burden and early atherosclerosis on the time-course of brachial artery flow-mediated vasodilation. *J Hypertens* 2008; 26(3): 508–15.
17. *Tanus-Santos JE, Desai M, Flockhart DA.* Effects of ethnicity on the distribution of clinically relevant endothelial nitric oxide variants. *Pharmacogenetics* 2001; 11(8): 719–25.
18. *Chen K, Popel AS.* Theoretical analysis of biochemical pathways of nitric oxide release from vascular endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 2006; 41(4): 668–80.
19. *Matsuoka H.* Endothelial dysfunction associated with oxidative stress in human. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54 Suppl 2: S65–72.
20. *Cai H, Harrison DG.* Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87(10): 840–4.
21. *Böger RH, Sydow K, Borlak J, Thum T, Lenzen H, Schubert B, et al.* LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ Res* 2000; 87(2): 99–105.
22. *Cardounel AJ, Cui H, Samouilov A, Johnson W, Kearns P, Tsai AL, et al.* Evidence for the pathophysiological role of endogenous methylarginines in regulation of endothelial NO production and vascular function. *J Biol Chem* 2007; 282(2): 879–87.
23. *Singh U, Devaraj S, Vasquez-Vivar J, Jialal I.* C-reactive protein decreases endothelial nitric oxide synthase activity via uncoupling. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 43(6): 780–91.
24. *Gokce N, Vita JA, Bader DS, Sherman DL, Hunter LM, Holbrook M, et al.* Effect of exercise on upper and lower extremity endothelial function in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 90(2): 124–7.
25. *Shaul PW.* Regulation of endothelial nitric oxide synthase: location, location, location. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 749–74.
26. *Fathi R, Marwick TH.* Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am Heart J* 2001; 141(5): 694–703.
27. *Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Rand WM, Udelson JE, et al.* Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(7): 1843–9.
28. *Woodman RJ, Playford DA, Watts GF, Cheetham C, Reed C, Taylor RR, et al.* Improved analysis of brachial artery ultrasound using a novel edge-detection software system. *J Appl Physiol* 2001; 91(2): 929–37.
29. *Craiem D, Chironi G, Simon A, Levenson J.* New assessment of endothelium-dependent flow-mediated vasodilation to characterize endothelium dysfunction. *Am J Ther* 2008; 15(4): 340–4.

Rad primljen 2 II 2009.



Terapijska primena plazme bogate trombocitima u oralnoj hirurgiji

Therapeutic use of platelet-rich plasma in oral surgery

Zoran Lazić*, Marija Bubalo*, Aleksandra Petković-Ćurčin*, Miloš Duka†, Branko Mihajlović‡

Vojnomedicinska akademija, Klinika za maksilofacijalnu, oralnu hirurgiju i implantologiju,

*Odeljenje za implantologiju, †Odeljenje za oralnu hirurgiju, Beograd, Srbija; Medicinski fakultet

‡Odelek za stomatologiju, Kosovska Mitrovica, Srbija

Ključne reči:

plazma bogata trombocitima; osteogeneza; kost, razvoj; implantati, stomatološki; kost, gustina; faktor rasta, trombocitni.

Key words:

platelet-rich plasma; osteogenesis; bone development; dental implants; bone density; platelet-derived growth factor.

Uvod

Preko trideset godina poznato je da u krvi postoje činio-ci koji povećavaju mogućnost regeneracije kostiju i tkiva. Godine 1964. Schulte opisuje u svojoj *Habilitationsschrift* pozitivno dejstvo želatin stabilizujućeg krvnog kolagena na regeneraciju kostiju posle cistektomije. S namerom da se spreči da se koagulum kod kontrakcije odvoji od zida kosti i da se šupljine koje nastaju pune serumom koji se odvojio, Schulte je modifikovao svoje metode. Za ublažavanje retrakcije, veći deo plazme bez ćelija uklanja se centrifugiranjem.

Sposobnost aktiviranih trombocitnih preparata za indukciju angiogeneze, sintezu kolagena i naseljavanje monocita dokazano je 1982. godine u eksperimentima na životinjama. Upotreba autoloških biomaterijala koji prirodno ubrzavaju različite tipove procesa zarastanja danas postaje standardna procedura lečenja.

U mnogobrojnim radovima¹⁻⁵ iz oblasti rekonstruktivne maksilofacijalne i oralne hirurgije, odnosno implantologije opisuje se lokalna primena plazme bogate trombocitima – *platelet-rich plasma* (PRP) (uglavnom autologne plazme nazvane i trombocitnim gelom) u kombinaciji sa autološkim koštanim tkivom ili nekom egzogenom supstancijom. Ovaj preparat pokazao se kao veoma pogodan za *in situ* oslobađanje i delovanje trombocitnih faktora rasta što doprinosi bržem zarastanju rana, odnosno boljem prihvatanju dentalnih implantata.

Postoje različiti nazivi za PRP: autološki koncentrat trombocita – *autologous platelet concentrate* (APC ili APC+), trombocitni koncentrat – *platelet concentrate* (PC), trombocitni gel – *platelet gel* (PG), plazma bogata faktorima

rasta – *plasma-rich in growth factors* (PRGF), *plasma-very rich in growth factors* (PVRGF) i *plasma very, very rich in growth factors* (PVVGRF)². Pojedini autori sve ih grupišu kao preparate plazme. Za sada, termin PRP široko se koristi u svetskoj literaturi.

Za PRP može se reći da su to autogeni koncentrovani humani trombociti u malom volumenu plazme. Zato, termin PRP tumačimo kao autološki PG ili PRGF, odnosno APC. Terapeutska upotreba tih autoloških konstituenta PRP je relativno nova oblast u biotehnologiji i predstavlja značajan korak u stimulaciji i ubrzanju mekotičnog i koštanozaraštanja. Efikasnost tog procesa leži u lokalnoj i kontinualnoj primeni mnogobrojnih faktora rasta i proteina, čime se pospešuju fiziološki procesi zarastanja i reparativno-tkivni procesi u organizmu.

Međutim, u literaturi postoje mnogobrojna suprotstavljena mišljenja o važnosti primene ove metode. Freymiller i sar.⁶ bavili su se PRP gelom i svim argumentima koji podržavaju ili osporavaju važnost njegove primene. Velika popularnost primene tog gela otpočela je publikacijom članka čiji su autori bili Marx i sar.¹ 1998. god. Oni su pokazali da kombinovana primena PRP i autogene kosti u kontinualnim mandibularnim defektima dovodi do značajno bržeg zarastanja koje se uočava radiografski, ali i do, histomorfometrijski analizirano, regeneracije kosti sa većom gustinom. Time su najavili novu etapu u primeni koštanih graftova.

Teorija koja se krije iza upotrebe PRP nije do kraja razjašnjena. Trombocitne granule sadrže potentne faktore rasta neophodne za početak tkivne reparacije i regeneracije. S obzirom na to da je u pitanju koncentracija trombocita, obuhvaćena je koncentracija sedam fundamentalnih proteina, fakto-

ra rasta za koje je pokazano da ih aktivno sekretuju trombociti u cilju inicijacije svih procesa zarastanja.

U ove faktore rasta spadaju tri izomera faktora rasta poreklom iz trombocita (*platelet derived growth factor* – PDGF $\alpha\alpha$, PDGF $\beta\beta$ i PDGF $\alpha\beta$), dva od brojnih transformišućih faktora rasta β (*transforming growth factor* – TGF β 1 i TGF β 2), vaskularni endotelni faktor (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) i epitelni faktor rasta (*epidermal growth factor* – EGF).

Sekretovani faktori rasta odgovorni su za sve ključne korake u ranom procesu zarastanja. Oni pospešuju ćelijsku mitozu, stimulišu ćelijsku replikaciju, matriksnu produkciju i vođenu diferencijaciju prema hrskavici ili kostima, pojačavaju produkciju kolagena, dovode ćelije na mesto povrede, iniciraju vaskularno urastanje i indukuju ćelijsku diferencijaciju.

Koristeći koncept po kome „ako je nekoliko dobro, onda mnogo može biti još bolje“, povećana koncentracija trombocita na rani može obezbediti brže i bolje zarastanje. Zvuči vrlo logično da povećana koncentracija trombocita u koštanom graftu, a samim tim i povećana koncentracija faktora rasta, može dovesti do brže i gušće koštane regeneracije. Hipoteza koja leži u osnovi primene PRP zajedno sa koštanim graftom je ta da visoka koncentracija trombocita pri koštanom zarastanju povećava lokalnu koncentraciju sekretovanih faktora rasta i ubrzo zatim pojačava inicijalni odgovor pri koštanom zarastanju. Kasnije direktan uticaj PRP opada, a fiziološki mehanizmi koštane reparacije nastavljaju da funkcionišu ubrzanim tempom ⁷.

Dobijanje plazme bogate trombocitima

Prvu perioperativnu proizvodnju PRP i iz nje proizvedene pločice gela opisali su 1997. Whitman i sar. ⁸.

Priprema PRP odvija se u laboratoriji, hirurškoj ili stomatološkoj ordinaciji iz sakupljene krvi, neposredno pred operaciju ⁹⁻¹¹. Primena koncentrovanih trombocita dobijenih iz banaka krvi primenom metoda diskontinuirane plazmafereze ograničena je zbog njegovog negativnog uticaja na kardiovaskularni sistem primaoca i njegovo opšte zdravstveno stanje, kao i visokih troškova proizvodnje ^{12, 13}. Za razliku od toga, neke tehnike za dobijanje malih količina autologne PRP za dentalnu primenu mogu biti primenjene za vrlo kratko vreme uz mnogo manji stres, naročito ako se radi o starijim bolesnicima.

Koncentrovani trombociti dobijaju se od krvi uzete od bolesnika u epruvete sa citratom, metodom dvostrukog centrifugiranja, u laboratorijskim uslovima. Proces centrifugiranja mora biti izveden u sterilnim uslovima i precizno podešen za separaciju trombocita od crvenih krvnih ćelija, a njihovo sekvenciranje u visokim koncentracijama, takođe, mora biti precizno. Neophodno je da se izbegne liza trombocita ili njihovo oštećenje zbog kojih oni ne bi mogli dalje aktivno sekretovati svoje faktore rasta.

Danas su na raspolaganju dva komercijalna sistema za dobijanje PRP, SmartPREP, sistem APC (Harvest Autologous Hemobiologics, Norwell, Massachusetts) i Tisseel sistem (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, Illinois). Treba

naglasiti da SmartPREP sistem sadrži velike krvne kontejnere za centrifugovanje krvi. Ovo je važno zbog toga što je potrebno 90 do 180 mL pune krvi, količina od koje se dobija PRP potreban za maksilofacijalne ili plastične rekonstruktivne hirurške procedure ¹¹.

Dva dodatna sistema u poslednje vreme koriste se u stomatološkim ordinacijama, (sistem kolekcije PC – *Platelet Concentrate Collection System* – PCCS) (*3i Implant Innovations, Palm Beach Gardens, Florida*) i Curasan PRP sistem (*Curasan, Pharma GmbH AG, Lindigstrab, Germany*). Objavljeni radovi ukazuju na to da su ovi sistemi mnogo lakši za upotrebu i mnogo je kraće vreme za dobijanje PRP u odnosu na SmartPREP i Tisseel sisteme ¹²⁻¹⁶.

Skorašnji radovi pokazuju da je PRP pripremljena od 8 do 10 mL uzete krvi dovoljna za parodontalne regenerativne procedure, a u rekonstrukciji oralne ili maksilofacijalne regije potrebno je od 8 do 500 mL pune krvi da bi se dobila veća količina PRP, potrebna za velike hirurške defekte ⁹⁻¹¹.

Još jedna metodologija dobijanja PRP u stomatološkim ordinacijama koja se primenjuje i u Vojnomedicinskoj akademiji u Odeljenju za implantologiju opisana je u radovima Anitua i Sonnleitnera ^{17, 18}. U tako dobijenoj plazmi bogatoj trombocitima njihov broj je oko 2 000 000 po 250 μ L.

Kako deluje plazma bogata trombocitima

Plazma bogata trombocitima funkcioniše preko degranulacije α -granula u trombocitima, koje sadrže sintetisane i prepakovane faktore rasta. Kada su koncentrovani trombociti aktivirani, formira se želatinozna struktura i oslobađaju se faktori rasta važni za zarastanje rane. Aktivna sekrecija tih faktora rasta inicirana je procesom zgrušavanja krvi i počinje tokom 10 min od momenta stvaranja ugruška. Zbog povećane koncentracije trombocita PRP inicira veći i jači inicijalni ćelijski odgovor u koštanom graftu u odnosu na normalni krvni ugrušak. Iako trombociti iscrpljuju svoju funkciju tokom 7–10 dana, njihov efekat na graft je uspostavljen. Trombociti za to vreme nameću stopu i stepen koštane regeneracije.

U mnogobrojnim radovima različitih autora tražen je odgovor na pitanje koliko trombocita je dovoljno da bi PRP postigao optimalne efekte. Koncentracija od oko milion trombocita / μ L ili oko 4–7 puta više od uobičajenog bazalnog nivoa trombocita obezbeđuje dobru kliničku primenljivost ¹⁹⁻²¹.

Podaci u literaturi koji se odnose na broj trombocita kontradiktorni su. Moguće je da visoke koncentracije trombocita mogu postojati tokom zarastanja rane kod ljudi, dok je kod animalnih vrsta zarastanje izuzetno dobro bez dodatnih trombocita, što otežava objašnjenje pogodnosti primene PRP na ovim modelima.

Tehnika koja se koristi za sekvenciranje trombocita i preparaciju PRP može uticati na uspeh. Problemi koji se javljaju nastaju zbog neadekvatnog postupka dobijanja PRP, pri čemu dolazi do oštećenja trombocita ili se trombociti ne aktiviraju ili je statistički nedovoljan broj podataka da bi se izveo pravilan zaključak.

Varijabilnost dobijenih rezultata mogla bi se objasniti i time što nije ustanovljena odgovarajuća standardizacija i de-

finisane različite metode preparacije PRP. Protokoli, biološke i hirurške tehnike umnogome se razlikuju. Varijacija u nekim ključnim svojstvima PRP uključuje koncentraciju trombocita, tip aktivatora ugruška, leukocitni sadržaj i vreme aplikacije PG, što sve može menjati biološke efekte.

Klinička primena plazme bogate trombocitima

U istraživanju pozitivnog efekta primene PRP u oralnoj i parodontalnoj hirurgiji krenulo se u tri pravca: primena PRP u kombinaciji sa dentalnim implantatima; primena PRP sa koštanim transplantatima; primena PRP u rekonstruktivnoj parodontalnoj hirurgiji.

Osteointegracija implantata u kosti je složen proces koji zavisi od mnogobrojnih faktora čiji su međusobni uticaji isprepleteni tako da je veoma teško, praktično i nemoguće, odvojeno ih analizirati. To je, svakako, dinamički proces bez skokovitih promena, uz to vremenski zavisna, koji se zbog svojstva kosti nikada ne završava, mada brzina tog procesa posle izvesnog perioda teži nuli^{22, 23, 25, 26}.

Osteointegracija dentalnih implantata nastaje kao posledica ćelijske migracije, diferencijacije, formiranja i remodelisanja kosti duž površine implantata, a svaki od ovih procesa zavisi od trombocita i koaguluma. S toga se PRP može koristiti za poboljšanje osteointegracije kod bolesnika kojima je osteointegracija narušena, a to su stariji bolesnici ili bolesnici s osteoporozom, dijabetesom ili drugim oblicima kompromitovane koštane regeneracije^{2, 22}.

Tokom postavljanja implantata koagulum ili PRP smešten u koštano ležište oblaže površinu implantata kao i međuprostor (široka oko 25 µm) koji postoje između kosti i površine metala. Unutar ovog međuprostora nalaze se uobičajene komponente: trombociti, eritrociti, leukociti i ćelijske adhezivne molekule fibrina, fibronektina i vitronektina. U ovoj situaciji adhezivne ćelijske molekule igraju značajnu ulogu u oblaganju površine implantata i premošćavanju međuprostora između površine implantata i kosti²².

Analiza kosti i okolnog oralnog tkiva koje predstavlja složenu potporu za enosalne dentalne implantate veoma je važna za razumevanje mehanizma kontinuirane svrshodnosti primene implantata, tj. njihove funkcije. Histomorfometrijske analize procenjuju jedan ciljni momenat u funkcionisanju implantata. Kost se remodelira prema implantatu pod opterećenjem i ispitivanje bi trebalo da obuhvati longitudinalne periode u funkcionisanju implantata i da u tim uslovima dodatno potvrdi opravdanost primene PRP²²⁻²⁶.

Primena PRP sa koštanim transplantatima predstavlja najveći segment dosadašnjih istraživanja, a dobijeni rezultati u ovoj grupi u najvećoj su suprotnosti²⁷.

Tako Aghalo i sar.¹⁹ ispituju uticaj PRP kod kranijalnih defekata kod zečeva i to tako što su postojeće defekte ispunili autogenim koštanim transplantatom, samo PRP, autogenim koštanim transplantatom i PRP uz kontrolnu grupu. Dobijeni rezultati ukazuju na značajno povećanje koštane zone i radiografsko povećanje koštanog denziteta u grupi u kojoj je primenjen koštani autotransplantat bez i sa PRP u odnosu na preostale dve grupe.

Iako autori primećuju da je koštana regeneracija u prvom mesecu najizraženija u grupi u kojoj je primenjen PRP u kombinaciji sa koštanim graftom, zaključuje da rezultati dobijeni primenom PRP u kombinaciji sa kosti nemaju značajnija opravdanja.

Nasuprot njima, Marx i sar.¹ u sličnoj studiji pokazuju 1,62–2,16 puta veću gustinu kosti utvrđenu radiografskim pregledom i histološko i histomorfometrijsko uvećanje gustine kosti kod primene PRP.

U kontrolisanoj kliničkoj studiji, 88 bolesnika, sa kontinuiranim defektom donje vilice od minimalno 5 cm metodom randomizacije podeljeni su u dve jednake grupe. Jedna grupa dobila je samo autolognu spongiozu, a druga autolognu spongiozu sa PRP. Druga grupa je posle 2 i 4 meseca pokazala 1,62–2,16 puta zreliju kost nego kontrolna grupa bez PRP. Posle šest meseci koštana čvrstoća u PRP grupi bila je 25% viša nego u kontrolnoj grupi¹⁹. Veća grupa autora je došla do zaključka da se optimalan efekat primene faktora rasta iz PRP postiže u kombinaciji sa osteogenetičkim proteinima – *Bone morphogenic proteins* (BMP).

Veliki broj dosadašnjih istraživanja pokazao je da je, kod bolesnika kojima je PRP primenjen u kombinaciji sa autogenim koštanim transplantatom, povećana koštana maturation i koštani denzitet.

Ispitivana je i efikasnost PRP u kombinaciji sa deproteinizovanom bovinom kosti (*Biooss*), a histomorfometrijska analiza nije pokazala značajnu razliku u odnosu na kontrolu na kojoj se zarastanje odvijalo bez primene PRP¹.

Kassolis i sar.³ u svom radu prikazuju primenu PRP kombinovane sa zamrznutim sušenim koštanim alograftom u tretmanu atrofičnog alveolarnog grebena i augmentacije maksilarnog sinusa kao preimplantatnu terapiju. Rezultati njihovog rada ukazuju na uspešnost (89%) implantata ugrađenih u tretiranim delovima za ispitivani period od 12 meseci²⁰.

Zaključak i dalja istraživanja idu u pravcu stava da se unutar autolognih koštanih transplantata nalazi induktor za povećanu koncentraciju faktora rasta i njihovo dejstvo i da je za to najverovatnije odgovoran BMP.

Analizirajući primenu PRP u postizanju efekta na kost u slučaju ugrađenih implantata, Garg²¹ smatra faktore rasta koje poseduje PRP odlučujućim u postizanju osteointegracije.

Postavljanjem PRP u ležište implantata pre njegovog fiksiranja aktivira se uticaj PDGF i TGF. Ova aktivacija dešava se u inicijalnoj fazi koštanog zarastanja, a faktori rasta oslobadaju se po degranulaciji trombocita za koju autor smatra da se dešava u periodu tri do pet dana po aplikaciji. Autor smatra da se efekat dejstva faktora rasta može očekivati već između sedmog i desetog dana. Povoljana primena PRP ogleda se kod dva efekta i to stvaranja PDGF i TGF koji nastaju kao degranulati trombocita i uticaja PDGF i TGF u ranim fazama regeneracije pre nego što drugi faktori rasta preuzmu vodeću ulogu.

Ova tehnika sa sobom ne nosi rizik za bolesnike kojima se uzima krv, već naprotiv odstranjuje se bojazan za mogući prenos transmisionih bolesti i imunogenetskih reakcija koje se inače mogu javljati primenom alograftova. Primena ove metode naročito je indikovana u slučajevima kada je povećan

rizik od neuspeha implantacije i to u slučajevima primene koštanih transplantata, izražene atrofije vilica i bolesnika koji boluju od osteoporoze.

Garg²¹ zaključuje da primena PRP dovodi do brze i efikasne koštane regeneracije. Za ovo su verovatno najodgovorniji PDGF i TGF, kao i ostali faktori rasta ili proteini koji do sada nisu izolovani.

Savremeni trendovi

Primena PRP u oralnoj hirurgiji i implantologiji predstavlja jedan od prvih pokušaja praktične primene metoda tkivnog inženjeringa u ovoj oblasti pri čemu su dobijeni mnogobrojni značajni podaci kod ispitanika sa različitim kliničkim ishodima. Faktori rasta koji se nalaze u PRP su klasa prirodnih bioloških medijatora koji imaju lokalne i sistemske efekte koji regulišu ćelijsku migraciju, pripoj, proliferaciju, diferencijaciju i pri tome obezbeđuju i akumulaciju ekstraćelijskog matriksa preko vezivanja za specifične ćelijske površinske receptore²⁸. Plazma bogata trombocitima izvor je najmanje sedam nativnih faktora rasta i tri ćelijska adheziona molekula. I PRP i svi preparovani faktori rasta funkcionišu preko normalne genske regulacije bez mutagena, tako da ne postoji rizik promocije neoplazije²⁹. Takođe, PRP je bezbedna za bolesnika, bez rizika transmisionog prenošenja bolesti kao što su HIV, hepatitis i druga oboljenja sličnog tipa. Lako je primenjiva i koristi se u svim granama hirurgije. Ne izaziva infekciju, zapravo inhibira bakterijski rast. Na relativno malom prostoru, neposredno pred intervenciju, može se uraditi PRP analiza, a s obzirom da je u pitanju sopstvena krv bolesnika, troškovi su minimalni. Metoda je lako primenljiva, a u kombinaciji sa koštanim graftom, čini ga želatinoznijim i lakše primenjivim.

Savremeni trendovi u primeni PRP usmereni su na ispitivanje molekularnih mehanizama kojim PRP reguliše osteoklastogenezu i precizne mehanizme dejstva u komplikovanoj mreži različitih ćelijskih tipova u koštanom mikrookruženju³⁰. Istraživanja su nametala dalja ispitivanja utvrđenih karakteristika i potencijalnih svojstava različitih varijabli prilikom upotrebe PRP preparata u procesu zarastanja, pa se tako do-

šlo do optimalnijeg i sigurnijeg proizvoda poznatog kao PRGF koji uključuje mnogobrojna ograničenja u odnosu na PRP. Ovaj postupak predstavlja značajni napredak u tehnologiji koštane regeneracije.

Sistem PRGF razvio je dr Anitua u Biotehnoškom institutu u Španiji¹⁷. On obezbeđuje visoku koncentraciju faktora rasta ekstrahovanih iz plazme. To je koncentrat faktora rasta sa minimalnom koncentracijom proinflamatornih citokina. U PRGF sistemu je definisano vreme oslobađanja faktora rasta, tipovi faktora rasta, koncentracija kao i pozitivan efekat kojim svaki od faktora rasta doprinosi regenerativnom procesu³¹. Još jedna od prednosti PRGF je i činjenica da se on može primeniti direktno na površinu dentalnih implantata. Kombinovana aplikacija PRGF i implantata obezbeđuje bolju osteointegraciju i pojačava primarnu stabilnost implantata. Ova tehnika našla je efikasnu primenu kod ekstrakcija, parodontalnih tretmana, implantacija i sinus liftova. Pošto PRGF ne sadrži leukocite, obezbeđuje homogenost produkta i redukuje individualne varijabilnosti donora. Iz vrlo male količine krvi bolesnika procesom centrifugiranja izoluju se proteini (faktori rasta) neophodni za brže procese zarastanja i tkivne regeneracije. Samo jedna terapijska doza koja se primenjuje na tretirani deo pospešuje proces reparacije tkiva. Ovaj postupak smatra se autograftom, pošto ljudski organizam kao osnovni resurs koristi sopstvene proteine koji su, ovako izolovani, odgovorni za ubrzanje svih procesa zarastanja. Procedura PRGF preporučuje se bolesnicima koji imaju probleme sa procesom zarastanja, onima sa potrebom za stimulacijom koštane regeneracije, kao i pušačima i dijabetičarima. Faktorima prisutnim u ovoj smeši može se adekvatno stimulisati koštani rast i, u isto vreme, može se postići brzi oporavak. Na taj način postiže se regeneracija kosti na postekstrakcionim mestima, regeneracija kosti oko implantata, regeneracija kosti u koštanim defektima, regeneracija oblasti nakon ekstrakcije ciste, pospešena osteointegracija dentalnih implantata i brži proces zarastanja³².

Ova tehnika pokazala je izvanredne rezultate u različitim poljima medicine kao što su oralna i maksilofacijalna hirurgija, traumatologija, dermatologija, oftamologija, plastična i opšta hirurgija³³.

L I T E R A T U R A

1. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85(6): 638–46.
2. Marx RE, Garg AK, Hanover P. Dental and Craniofacial. Applications of Platelet-Rich Plasma. Quintessence Publishing Co; 2005.
3. Kassolis JD, Rosen PS, Reynolds MA. Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: case series. *J Periodontol* 2000; 71(10): 1654–61.
4. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Vasilic N, Madzarevic M, Kenney EB. Platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral combined with guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. *J Periodontol Res* 2002; 37(4): 300–6.
5. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(4): 489–96.
6. Freymiller EG, Aghaloo TL. Platelet-rich plasma: ready or not? *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(4): 484–8.
7. Jakse N, Tangl S, Gilli R, Berghold A, Lorenzoni M, Eskici A, et al. Influence of PRP on autogenous sinus grafts. An experimental study on sheep. *Clin Oral Implants Res* 2003; 14(5): 578–83.
8. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55(11): 1294–9.
9. Gonshor A. Technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate: background and process. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002; 22(6): 547–57.
10. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Vasilic N, Kenney EB. Comparison of platelet-rich plasma, bovine porous bone mineral, and guided tissue regeneration versus platelet-rich plasma

- and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: a reentry study. *J Periodontol* 2002; 73(2): 198–205.
11. *Man D, Plosker H, Winland-Brown JE*. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107(1): 229–37.
 12. *Singbartl G, Schleinzler W*. Cost analysis of autologous transfusion methods—a study of 5,017 patients. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1999; 34(6): 350–8. (German)
 13. *Westphal RG*. Health risks to cytopheresis donors. *Clin Haematol* 1984; 13(1): 289–301.
 14. *Weibrich G, Kleis WK*. Curasan PRP kit vs. PCCS PRP system. Collection efficiency and platelet counts of two different methods for the preparation of platelet-rich plasma. *Clin Oral Implants Res* 2002; 13(4): 437–43.
 15. *Appel TR, Pötzsch B, Müller J, von Lindern JJ, Bergé SJ, Reich RH*. Comparison of three different preparations of platelet concentrates for growth factor enrichment. *Clin Oral Implants Res* 2002; 13(5): 522–8.
 16. *Weibrich G, Kleis WK, Hafner G*. Growth factor levels in the platelet-rich plasma produced by 2 different methods: curasantype PRP kit versus PCCS PRP system. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002; 17(2): 184–90.
 17. *Anitna E*. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999; 14(4): 529–35.
 18. *Sonnleitner D, Huemer P, Sullivan DY*. A simplified technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate for intraoral bone grafting techniques: a technical note. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000; 15(6): 879–82.
 19. *Aghaloo TL, Moy PK, Freymüller EG*. Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: A pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60(10): 1176–81.
 20. *Froum SJ, Wallace SS, Tarnow DP, Cho SC*. Effect of platelet-rich plasma on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus grafts: three bilateral case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002; 22(1): 45–53.
 21. *Garg AK*. The use of platelet-rich plasma to enhance the success of bone grafts around dental implants. *Dent Implantol Update* 2000; 11(3): 17–21.
 22. *Lazić Z, Mirković Z*. Growth factors in bone regeneration. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2007. (Serbian)
 23. *Lazić Z, Bubalo M, Matić S, Stamatović N*. Local application of concentrated trombocytes and the level of osseointegration of dental titanium implants: a histomorphometrical analysis. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63(8): 731–6. (Serbian)
 24. *Duka M, Lazić Z, Bubalo M*. Effect of local administration of platelet-rich plasma and guided tissue regeneration on the level of bone resorption in early dental implant insertion. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(6): 462–8. (Serbian)
 25. *Lazić Z, Bubalo M, Stamatović N, Matić S, Dimitrijević J*. The effect of platelet-rich plasma on the osseointegration of dental implants: a pathohistologic analysis. *Materia Medica* 2006; 22: 2.
 26. *Lazić Z, Mirković Z, Bubalo M, Matić S, Vukelić-Marković S, Stamatović N*. Effect of concentrated platelets of titanium dental implants: pathohistologic analysis – experimental study. *Acta veterinaria* (in press).
 27. *Mirković Z, Kozarski J, Lazić Z, Đurđević D, Bubalo M, Jović S*. Reconstruction of the mandibulae with an autogenous corticocancellous bone graft and fibrin glue, an animal experiment. *Acta veterinaria* (in press).
 28. *Creeper F, Lichanska AM, Marshall RI, Seymour GJ, Ivanovski S*. The effect of platelet-rich plasma on osteoblast and periodontal ligament cell migration, proliferation and differentiation. *J Periodontal Res* 2009; 44(2): 258–65.
 29. *Fernández-Barbero JE, Galindo-Moreno P, Avila-Ortiz G, Caba O, Sánchez-Fernández E, Wang HL*. Flow cytometric and morphological characterization of platelet-rich plasma gel. *Clin Oral Implants Res* 2006; 17(6): 687–93.
 30. *Ogino Y, Ayukawa Y, Kukita T, Atsuta I, Koyano K*. Platelet-rich plasma suppresses osteoclastogenesis by promoting the secretion of osteoprotegerin. *J Periodontal Res* 2009; 44(2): 217–24.
 31. *Plachokova AS, Nikolidakis D, Mulder J, Jansen JA, Creugers NH*. Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in dentistry: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2008; 19(6): 539–45.
 32. *Döri F, Huszár T, Nikolidakis D, Arweiler NB, Gera I, Sculean A*. Effect of platelet-rich plasma on the healing of intra-bony defects treated with a natural bone mineral and a collagen membrane. *J Clin Periodontol* 2007; 34(3): 254–61.
 33. *Plachokova AS, van den Dolder J, Stoeltinga PJ, Jansen JA*. Early effect of platelet-rich plasma on bone healing in combination with an osteoconductive material in rat cranial defects. *Clin Oral Implants Res* 2007; 18(2): 244–51.

Rad primljen 20. X 2008.



PREVENCIJA NIKAD NIJE PREVREMENA

**Zaštitimo najmlađe
tokom RSV sezone**

SYNAGIS je monoklonsko antitelo za prevenciju teških infekcija izazvanih respiratornim sincicijalnim virusom (RSV) kod visokorizične novorođenčadi i odojčadi

SYN-AD-09/09-01-RS

Detaljne informacije dostupne na zahtev.
Br. dozvole (SYNAGIS 50 mg): 3603/2009/12 od 29.06.2009.
Br. dozvole (SYNAGIS 100 mg): 3602/2009/12 od 29.06.2009.

Abbott Laboratories S.A.
Predstavništvo za Srbiju, Crnu Goru i Makedoniju
Bul. M. Pupina 115d, 11070 Novi Beograd
tel: 011 21 22 114, 314 95 48; fax: 011 314 95 51



SYNAGIS
PALIVIZUMAB

SMANJIMO RIZIK



Abbott
A Promise for Life



Preporuke za prevenciju infekcije respiratornim sincicijalnim virusom u visokorizičnim grupama dece

Recommendations for the prevention of respiratory syncytial virus in high-risk pediatric groups

Borisav Janković*, Predrag Minić*, Svjetlana Maglajlić-Djukić†, Niveska Prekajski‡

*Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, Beograd, Srbija; †Univerzitetna dečija klinika, Beograd, Srbija; ‡Institut za neonatologiju, Beograd, Srbija

Ključne reči:

paramyxoviridae; deca; infekcija; preventivno-medicinska zaštita; antitela, monoklonska; imunizacija, pasivna.

Key words:

paramyxoviridae; child; infection; preventive medicine; antibodies, monoclonal; immunization, passive.

Uvod

Respiratorni sincicijalni virus (RSV), RNA virus grupe *Pneumovirus genus*, familije *Paramyxoviridae*, uzrokuje bolesti respiratornog trakta kod dece i odraslih¹. Do navršene prve godine života 50% dece je inficirano RSV virusom i 20-40% te odojčadi razvije infekciju donjih respiratornih puteva ispoljenu kao bronhiolitis ili pneumonija. Inače, poseban rizik od komplikacija i smrtnog ishoda usled RSV infekcije postoji kod odojčadi sa hroničnom plućnom bolesti po tipu bronhopulmonalne displazije (BPD) i cistične fibroze, kao i kod pojedinih kategorija dece sa urođenim srčanim manama²⁻⁴.

Tokom RSV sezone u 2008-2009. godini u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“ po prvi put je u našoj sredini sprovedena sistematska laboratorijska dijagnostika kojom je infekcija RSV potvrđena kod 91 hospitalizovanog deteta neonatalnog i odojačkog uzrata. Smrtni ishod nastupio je kod dva odojčeta: jednog sa BPD i drugog sa urođenom srčanom manom i Downovim sindromom. U navedenom periodu zabeležen je i jedan smrtni ishod kod bolesnika sa BPD lečenog u Institutu za neonatologiju, kod koga je takođe dokazana RSV infekcija⁵.

Mogućnosti lečenja i pasivne zaštite

Kao i kod većine virusnih infekcija i u slučaju RSV terapija se u najvećoj meri svodi na simptomatske mere u cilju održavanja normalne gasne razmene (oksigenoterapija, me-

hanička ventilacija), kao i očuvanja cirkulatorne stabilnosti i metaboličke homeostaze. Pokušaji lečenja novorođene dece i odojčadi ribavirinom nisu se pokazali efikasnim, a pasivna profilaksa specifičnim imunoglobulinom (registrovan i dostupan samo u SAD), pored brojnih medicinskih i praktičnih ograničenja, nije pokazala očekivanu efikasnost⁶⁻⁸.

Palivizumab (Synagis®, Abbott Laboratories SA) je humanizovano monoklonsko antitelo koje se sastoji od humanih (95%) i mišjih (5%) sekvenci i usmereno se vezuje za epitop na A antigenom mestu proteina fuzije RSV⁹. Time ispoljava snažnu neutrališuću aktivnost i inhibiciju fuzije prema oba RSV podtipa A i B sojeva. S obzirom na to, palivizumab je jedini dostupan vid specifične pasivne imunizacije za RSV infekciju i u svetu se već duže od deset godina primenjuje za pasivnu imunizaciju protiv RSV infekcije u određenim rizičnim grupama dece. Tu pre svega spadaju odojčad rođena znatno pre termina, potom deca sa BPD, kao i ona sa urođenim srčanim manama. Opravdanost prevencije RSV infekcije palivizumabom zasnovana je na rezultatima randomizovanih, placebo-kontrolisanih studija (*ImPact* studija i *Cardiac* studija) sa više od 2 700 bolesnika, kao i na meta analizi retropektivnih i prospektivnih studija sa više od 11 000 bolesnika¹⁰⁻¹². Navedena, kao i druga slična ispitivanja ukazuju da se efekat palivizumaba ogleda u statistički značajnom smanjenju učestalosti i trajanju hospitalizacije zbog RSV infekcije. Primera radi, hospitalizacija se može izbeći kod blizu 40% dece sa BPD, 45% bolesnika sa urođenim srčanim manama i kod više od 80% dece koja su rođena pre termina, a nisu razvila BPD. Osim toga, deca koja su

primila profilaksu palivizumabom imala su blažu RSV infekciju i kraći boravak u bolnici u poređenju sa kontrolnom grupom¹³⁻¹⁵.

U svim relevantnim studijama beleženi su samo blaži i kratkotrajni eritem i induracija na mestu aplikacije, a učestalost i intenzitet navedenih neželjenih efekata palivizumaba nisu prevazilazili istovetne pojave u kontrolnim grupama¹⁶. Odsustvo interakcija sa vakcinama, kortikosteroidima, bronhodilatatorima, i kontraindikacije koje se svode samo na preosetljivost na sastojke leka, doprinose pogodnosti intramuskularne aplikacije palivizumaba u populaciji novorođenčadi i odojčadi. Takođe, treba istaći da je desetogodišnja postmarketiška profilaktična primena palivizumaba bila bez ikakvih novih bezbednosnih signala⁹.

Stabilne serumske koncentracije palivizumaba (37 µg/ml posle prve doze, a zatim 40 µg/ml posle narednih doza) i adekvatna zaštita od teške RSV bolesti u praksi se postiže ponavljanjem, mesečnim intramuskularnim injekcijama preparata Synagis® u dozi od 15 mg/kg telesne mase. Prva doza daje se pred početak RSV sezone krajem oktobra, a potom se ponavlja jednom mesečno tako da se peta, poslednja aplikacija vrši krajem februara. Posle operative korekcije urođene srčane mane preporučuje se prva doza od 15 mg/kg palivizumaba odmah po stabilizaciji postoperativnog toka^{9,11}. Na ovaj način prevencija RSV infekcije preparatom Synagis® u visoko rizičnim grupama dece rutinski se, na osnovu odobrenja EMEA i prema Sažetku karakteristika leka (*Summary of Product Characteristics – SmPC*), već deset godina primenjuje u zemljama članicama EU¹⁶⁻¹⁹.

Preporuke za preventivnu primenu palivizumaba

Ekspertska grupa neonatologa i pulmologa Srbije (autor ovog teksta), na osnovu „evidence based“ pristupa sa najvišim stepenom dokaza i uz maksimalno uvažavanje „cost/benefit“ odnosa, izradila je predlog za preventivnu primenu palivizumaba koji je razmatran od strane Sekcije za perinatalnu medicinu Srpskog lekarskog društva (u martu

2009. godine) i Republičke stručne komisije za zdravstvenu zaštitu žena, dece i omladine (u aprilu 2009. godine). Navedena stručna tela prihvatila su da se palivizumab uvede kao obavezan vid pasivne imunizacije za sledeće grupacije dece:

- Sva deca rođena u ≤ 28 nedelji gestacije koja su na početku RSV sezone starosti ≤ 12 meseci;
- Deca rođena u 29–32 nedelji gestacije koja na početku RSV sezone imaju ≤ 6 meseci i prisustvo bar 2 od dole navedenih faktora rizika:
 - otpušteni iz bolnice/porodilišta u vreme RSV sezone,
 - veštačka ishrana,
 - deca iz višestrukih trudnoća (blizanci, trojke,...),
 - boravak u jasicama,
 - treće (i dalje) rođeno dete,
 - teške prateće bolesti.
- Deca sa hroničnom plućnom bolešću (bronhopulmonalna displazija) koja na početku RSV sezone imaju ≤ 12 meseci ili ≤ 24 meseca ukoliko im je tokom prethodnih šest meseci trebala primena kiseonika i/ili druge medikamentozne terapije.
- Deca sa urođenim srčanim manama, koja na početku RSV sezone imaju ≤ 12 meseci, a koji su operisani ili će uskoro biti operisani.

Zaključak

Palivizumab, monoklonsko antitelo na komponentu RSV virusa, predstavlja jedini za sada dostupan ekikasani i bezbedan specifičan vid pasivne imunizacije protiv RSV infekcije. Primenjuje se za profilaksu komplikacija RSV infekcije kod definisanih visokorizičnih grupacija dece.

Imajući u vidu situaciju u Srbiji relevantna stručna javnost dala je lokalne preporuke za primenu palivizumaba. Desetogodišnje svetsko iskustvo koje je potvrdilo efikasnost i prihvatljiv profil podnošljivosti profilaktičke primene ovog leka, dodatni su argument da ovaj vid pasivne imunizacije bude dostupnim definisanim rizičnim grupama pedijatrijskih bolesnika i u Srbiji.

L I T E R A T U R A

1. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001; 344(25): 1917–28.
2. Vieira RA, Diniz EM, Vaz FA. Clinical and laboratory study of newborns with lower respiratory tract infection due to respiratory viruses. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13(5): 341–50.
3. Constantopoulos AG, Kafetzis DA, Syrogiannopoulos GA, Roilides EJ, Malaka-Zafiriu EE, Stryrakis SS, et al. Burden of respiratory syncytial viral infections on paediatric hospitals: a two-year prospective epidemiological study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21(2): 102–7.
4. Law BJ, Carbonell-Estrany X, Simoes EA. An update on respiratory syncytial virus epidemiology: a developed country perspective. *Respir Med* 2002; 96 Suppl B: S1–7.
5. Savić N, Minić P, Janković B, Sotić A, Pejić K, Sarajlija A, et al. Clinical course and outcome of respiratory syncytial virus infection in newborns and infants. Niš: Proceeding of Serbian Pediatric Meeting; 2009. (In press) (Serbian)
6. Law BJ, Wang EE, Stephens D. Ribavirin does not reduce hospital stay (LOS) in patients with respiratory syncytial virus (RSV) lower respiratory tract infection (LRTI). *Pediatr Res* 1995; 37: 110A.
7. Broughton S, Greenough A. Drugs for the management of respiratory syncytial virus infection. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5(8): 862–5.
8. Rodriguez WJ, Gruber WC, Grootuis JR, Simoes EA, Rosas AJ, Lepow M, et al. Respiratory syncytial virus immune globulin treatment of RSV lower respiratory tract infection in previously healthy children. *Pediatrics* 1997; 100(6): 937–42.
9. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics* 1998; 102(3): 531–7.
10. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piażka FM, Carlin DA, Top FH Jr, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with he-

- modynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003; 143(4): 532–40.
11. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003; 143(4): 532–40.
 12. Romero JR. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998 to 2002: results from four years of palivizumab usage. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(2 Suppl): S46–54.
 13. Parnes C, Guillermin J, Habersang R, Nicholes P, Chawla V, Kelly T, et al. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000–2001: results from The Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35(6): 484–9.
 14. Mitchell I, Tough S, Gillis L, Majaesic C. Beyond randomized controlled trials: a "real life" experience of respiratory syncytial virus infection prevention in infancy with and without palivizumab. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41(12): 1167–74.
 15. Grootuis JR. Safety and tolerance of palivizumab administration in a large Northern Hemisphere trial. *Northern Hemisphere Expanded Access Study Group. Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(6): 628–30.
 16. Carbonell-Estrany X, Giuffrè L, Kimpen JLL, Adam D, Valerius NH, Devlieger H, et al. Guidelines for the use of Synagis® (Palivizumab), a humanized monoclonal antibody, for the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) disease in high-risk infants: a consensus opinion. *Infect Med* 1999; 16(suppl G): 29–33.
 17. Chantepie A. Use of palivizumab for the prevention of respiratory syncytial virus infections in children with congenital heart disease. Recommendations from the French Paediatric Cardiac Society. *Arch Pediatr* 2004; (11): 1402–5. (French)
 18. Carbonell Estrany X, Quero Jiménez J. Recommendations for the prevention of respiratory syncytial virus infections. Standards Committee of the Spanish Society of Neonatology. Board of Directors of the Spanish Society of Neonatology. *An Esp Pediatr* 2000; 52(4): 372–4. (Spanish)
 19. Rondini G, Macagno F, Barberi I. Recommendations of the Italian Society of Neonatology for the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) disease. *Acta Neonatologica* 2004; 1: 1–11.
- Rad primljen 31. VIII 2009.



Prevremeni porodaj bolesnice sa malignim tumorom u frontalnom režnju mozga

Preterm delivery in a patient with frontal lobe brain tumor

Nedo Čutura, Vesna Soldo

Ginekološko-akušerska klinika „Narodni front“, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Tumori mozga u trudnoći veoma su retki. Dijagnoza je često otežana ukoliko se ne posumnja na tumor mozga kod trudnice sa simptomima glavobolje, ponovljenim epizodama povraćanja i/ili epileptičnim napadima. Cilj ovog rada bio je da se ukaže na značaj stručnog kontrolisanja i završavanja takvih trudnoća. **Prikaz bolesnika.** Prikazana je bolesnica stara 45 godina, sa trudnoćom od 30 nedelja gestacije i recidivom tumora u frontalnom režnju mozga, histološki potvrđenim kao astroцитom. Tumor je otkriven 1995. i praćen do 2003. godine kada je bolesnica operisana. Zbog maligne prirode i parcijalnog odstranjenja tumora postoperativno određena je zračna terapija. Zbog odluke neurohirurškog konzilijuma o sprovođenju zračne terapije predloženo je da se trudnoća prekine. Prekid trudnoće iniciran je primenom PGE₂ vaginalete. Nakon osam sati i 50 minuta od aplikacije, porođaj je završen vaginalnim putem uz ručnu pomoć (*Brachtu*), zbog karlične prezentacije ploda. Dete je rođeno živo sa masom 1 550 grama i dužinom 39 centimetara, a Apgar skor na rođenju bio je 6/7. **Zaključak.** Trudnoća kod žene sa tumorom mozga može se pratiti uz intenzivan nadzor neurohirurga i akušera i uz primenu simptomatske terapije skoro do termina. Hirurška intervencija, ukoliko je potrebna, preporučuje se u drugom i/ili trećem trimestru trudnoće. Izbor načina završavanja porođaja treba da bude individualan i optimalan za majku i plod u datim okolnostima.

Ključne reči:

mozak, neoplazme; astroцитom; dijagnoza; lečenje; trudnoća; porođaj.

Abstract

Introduction/Aim. Brain tumors are very rare in pregnancy. Diagnosis could be very simple if one consider brain tumor alongside blurred symptoms of headache, repetitive vomiting and/or epileptic attacks during pregnancy. The aim of this paper was to emphasize the importance of such pregnancy expert control and completion. **Case report.** We presented a 45-year-old pregnant woman at 30 weeks of gestation, and with brain tumor recidive in frontal lobe, histologically confirmed as astrocytoma. The patient was newly diagnosed with tumor in 1995, and monitored until 2003, when she was operated. Due to malignant profile and a partial removal of tumor masses, postoperative gamma-ray therapy was recommended. Because of the continuous need for that kind of therapy, termination of pregnancy was also recommended. It was carried out by the application of PGE₂ vaginal tablets. Delivery lasted for 8 hours and 50 minutes, and with *auxilium manuale sec. Bracht*, due to the breech presentation, newborn was delivered 1 550 gramms in weight and 39 cm length. Apgar score was 6/7. **Conclusion.** Pregnancy in patient with brain tumors can be intensively monitored by neurosurgeons and obstetricians, and with the use of the symptomatic therapy almost up to the delivery term. Surgical intervention is recommended to be performed during the second and/or third trimester if the condition requires. The way of delivery in these patients should be individually determined in the most appropriate way both for the mother and the newborn, under given circumstances.

Key words:

brain neoplasms; astrocytoma; diagnosis; therapeutics; pregnancy; parturition.

Uvod

Pojava primarnih intrakranijalnih tumora u trudnoći vrlo je retka i iznosi približno 1: 40 000 trudnoća, prema američkim autorima¹. Učestalost tumora kod žena u trudnoći ista je kao i kod žena istog životnog doba van trudnoće².

Takođe, klinički simptomi tumora mozga kod žena u trudnoći ne razlikuju se od simptoma kod žena koje nisu trudne. Trudnoća, katkad, može ubrzati postavljanje dijagnoze, a ponekad je i otežati, zbog toga što se simptomi koji se javljaju, mogu pripisati simptomima koji se sreću u trudnoći³. Najčešći simptomi tumora mozga u trudnoći su glavobolja nakon buđenja, muka, povraćanje i tonično – klonični grčevi.

Najčešći tumori mozga koji se otkrivaju u prvom tromesečju su gliomi, a u drugom i trećem meningeomi i vaskularni tumori kičmene moždine⁴⁻⁷. Kod pojave tumora mozga u trudnoći opasnosti su izloženi i majka i plod, tako da ova situacija predstavlja izazov za akušera i neurohirurga.

Fetalni i maternalni monitoring, neuroanestezija i mikrohiruska tehnika obezbeđuju sigurno vođenje trudnoće što bliže terminu i njeno bezbedno završavanje⁸.

Prikaz bolesnika

Bolesnica, trećerotka, stara 45 godina, primljena je u Ginekološko-akušersku kliniku „Narodni Front“ u trudnoći staroj 30 nedelja gestacije sa recidivantnim tumorom u frontalnom regionu desne moždane hemisfere, sa hemiparezom leve strane. Operacija astrocitoma frontalnog regiona desne hemisfere urađena je četiri godine ranije.

Prethodna dva porođaja, od kojih je jedan završen vaginalnim putem, a drugi carskim rezom, nisu bili opterećeni rizikom od strane nervnog sistema, jer je tumor mozga dijagnostikovao nakon drugog porođaja.

Tumor dijagnostikovao u frontalnom delu mozga, označen kao spororastući, bio je praćen epileptičnim simptomima koji su kupirani antiepilepticima. Nakon toga, bolesnica je bila pod stalnim neurohirurškim nadzorom.

Praćenjem kompjuterizovanom tomografijom uočen je ubrzan rast tumora. Urađena je operacija kojom je tumor maksimalno redukovao u anatomski dozvoljenim granicama.

Histopatološki, utvrđen je astrocitom, a za nastavak terapije određeno je zračenje. Bolesnica je dugo bila klinički stabilna i, u međuvremenu, ostala trudna.

Prema podacima o poslednjoj menstruaciji koje je bolesnica dala, starost utvrđene trudnoće bila je veća od dužine amenoreje.

Klinički i ultrazvučno, trudnoća je odgovarala starosti od oko 30 nedelja gestacije.

Zbog pogoršanja stanja nastalog zbog recidiva tumora mozga i odluke neurohirurškog konzilijuma da se sprovede zračna terapija, bolesnica je upućena u našu kliniku radi prekida trudnoće.

Pri prijemu u kliniku konstatovano je teško opšte stanje bolesnice. Mada svesna i orjentisana, bolesnica je bila nepokretna sa levostranom hemiparezom, inkontinentna. U ponovljenim kompletnim laboratorijskim analizama utvrđeni su normalna krvna slika i biohemizam uz laku hipoproteinemiju. Internističkim pregledom, ocenjeno je da je kardiopulmonalno stabilna, a sa anesteziološke strane, da nije bilo znakova ugroženosti. Ultrazvučno i kardiologografski, provereno je stanje ploda i potvrđena njegova vitalnost i normalan intrauterini razvoj, a veličina je bila odgovarajuća za 30 nedelja gestacije. Konzilijarno je odlučeno da se u interesu majke prekine trudnoća vaginalnim putem, inicijacijom porođaja vaginaletom PgE₂.

Majci je predočena odluka i neizvesna prognoza postpartalnog života novorođenečeta, a ona je svojeručnim potpisom u istoriji bolesti dala svoju saglasnost za prekid trudnoće.

Čitav nadzor i praćenje bolesnice odvijalo se u Odeljenju intenzivne nege. Kontraksije su uspostavljene pet sati nakon

aplikacije vaginalete PgE₂ uz zadovoljavajući akušerski nalaz i urednu srčanu radnju ploda. Porođaj je završen osam sati i 50 minuta nakon aplikacije vaginalete PgE₂ uz ručnu pomoć (*Brachtu*), zbog karlične prezentacije ploča. Porođaju su, pored akušera, prisustvovali pedijatar i anesteziolog.

Rođeno je živo muško dete teško 1550 grama, dugo 39 centimetara, obima glave 29 centimetara sa Apgar skorom na rođenju 6/7, koje je odmah pregledao pedijatar. U opštoj anesteziji, urađena je manuelna revizija materične duplje i zbrinute nastale minimalne povrede mekog dela porođajnog puta.

Posle primarnog zbrinjavanja, zbog nedonesenosti i potrebe za veštačkom ventilacijom, novorođeče je premešteno u Institut za neonatologiju. Majka je posle porođaja kontrolisana u Odeljenju za intenzivnu negu i babinje su protekle normalno. Tri dana posle porođaja vitalne funkcije su joj bile stabilne i u dogovoru sa neurohirurgom premeštena je u Institut za neurohirurgiju Kliničkog centra Srbije.

Diskusija

Prikazom bolesnice u odmakloj trudnoći, komplikovanoj recidivom tumora u frontalnom delu mozga, ukazano je na složenost pravnih, etičkih i medicinskih dilema i delikatnost situacije u kojoj se mogu naći neurohirurg i akušer.

Tumor mozga u trudnoći ugrožava i majku i plod, pa je uvek prisutna dilema da li trudnoću nastaviti ili prekinuti, kao i to kako je završiti – vaginalnim putem ili carskim rezom. Kod tumora sa spororastućim potencijalom trudnoća se može nastaviti bez operacije, uz simptomatsku terapiju, a ukoliko se ispostavi da je operacija neophodna, ona se može izvršiti u drugom i trećem tromesečju⁸. Što se tiče načina porođaja postoje različita mišljenja. Neki autori se zalažu isključivo za carski rez, pravdajući to rizikom od povećanja intrakranijalnog pritiska koji se dodatno povećava u fazi napona⁹.

Druga grupa autora se, pak, zalaže za vaginalno završavanje porođaja jer se povećanje intrakranijalnog pritiska može izbeći davanjem oksitocina u fazi napona i primenom forcepsa i/ili vakuum ekstraktora (kod prezentacije glavom), a da se za završavanje porođaja carskim rezom treba rukovoditi uglavnom akušerskim indikacijama⁹.

I mi se priklanjamo ovom stavu, s tim što bi u svakom pojedinačnom slučaju trebalo konsultovati neurohirurga, internistu i anesteziologa. Naša odluka da se porođaj kod bolesnice sa tumorom mozga završi vaginalno, to potvrđuje. Zbog karlične prezentacije u ekspanziji smo primenili ručnu pomoć (*Brachtu*) i dve internacionalne jedinice oksitocina intravenski u bolusu.

Zaključak

Odluku o načinu završavanja porođaja treba donositi individualno za svaku bolesnicu sa tumorom mozga u trudnoći, i u skladu sa mišljenjem neurohirurga, interniste, anesteziologa i akušera. Na odluku o primeni carskog reza kod takvih bolesnica mišljenje neurohirurga je od presudnog značaja. U svim drugim okolnostima, akušerske indikacije presudne su za donošenje odluke o primeni carskog reza.

L I T E R A T U R A

1. *Terauchi M, Kubota T, Aso T, Maehara T.* Dysembryoplastic neuroepithelial tumor in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 108(3 Pt 2): 730–2.
2. *Bernard MH.* Sarcome cerebral à evolution rapide au cours de la grossesse et pendant les suites des couches. *Bull Soc d'Obst de Paris* 1898; 1: 296–8.
3. *Haas JF, Jänisch W, Staneczek W.* Newly diagnosed primary intracranial neoplasms in pregnant women: a population-based assessment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49(8): 874–80.
4. *Roelvink NC, Kamporst W, van Alphen HA, Rao BR.* Pregnancy-related primary brain and spinal tumors. *Archives of Neurology* 1987; 44: 2.
5. *Karnad DR, Guntupalli KK.* Neurologic disorders in pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33(10 Suppl): S362–71.
6. *Ducray F, Colin P, Cartalat-Carel S, Pelisson-Guyotat I, Mabla K, Audra P, et al.* Management of malignant gliomas diagnosed during pregnancy. *Rev Neurol (Paris)* 2006; 162(3): 322–9. (French)
7. *Lynch JC, Emmerich JC, Kislanov S, Gouvêa F, Câmara L, Santos Silva SM, et al.* Brain tumors and pregnancy. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65(4B): 1211–5. (Portuguese)
8. *Kanaan I, Jallu A, Kanaan H.* Management Strategy for Meningioma in Pregnancy: A Clinical Study. *Skull Base* 2003; 13(4): 197–203.
9. *Tewari KS, Cappuccini F, Asrat T, Flamm BL, Carpenter SE, Disaia PJ, et al.* Obstetric emergencies precipitated by malignant brain tumors. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(5): 1215–21.

Rad primljen 12. XI 2008.



Nemogućnost tretmana inoperabilne multicistične ehinokokoze jetre zbog neželjenih reakcija na antihelminthike

Impossibility of the treatment of inoperable liver multicystic echinococcosis due to adverse reactions to antihelminthics

Dragan Mikić*, Miodrag Jevtić†, Gordana Arsić-Komljenović‡, Elizabeta Ristanović†, Nebojša Stanković§, Goran Sjeničić¶, Snežana Janićijević-Hudomal#

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za infektivne i tropske bolesti, †Uprava, §Klinika za opštu i vaskularnu hirurgiju, ¶Institut za radiologiju, Beograd, Srbija; ‡Visoka strukovna medicinska škola „Milutin Milanković“ Beograd, Srbija; Medicinski fakultet, #Institut za farmakologiju, Priština/Kosovska Mitrovica, Srbija

Apstrakt

Uvod. U nekim slučajevima multicistične forme ehinokokne bolesti jetre savremeno lečenje cistične ehinokokoze ne dovodi do željenih rezultata u pogledu konačnog ishoda lečenja. **Prikaz slučaja.** Kod bolesnice stare 27 godina, zbog bolova u trbuhu maja 2005. godine urađena je kompjuterizovana tomografija abdomena kojom je registrovano preko 20 ehinokoknih cisti u oba režnja jetre, prečnika do 6,7 cm. U laboratorijskim nalazima vrednost eozinofila iznosila je 6,8%, gama globulina 29,9%, imunoglobulina E 29 600 IU/mL, a indirektna hemaglutinacija na ehinokoku 1 : 8 196. Lečenje je započeto decembra iste godine kontinuiranom primenom albendazola u dozi od 800 mg (14,5 mg/kg telesne težine) dnevno, ali je zbog visokih vrednosti serumskih transaminaza nakon dva meseca prekinuto. Krajem 2006. najveća cista u levom režnju jetre bila je prečnika 5,7 cm, a u desnom 4,1 cm, obe sa odlubljenom germinativnom membranom. Šest meseci kasnije u terapiju je uključen prazikvantel u dozi od 2 500 mg (45,3

mg/kg telesne težine) dnevno, ali je zbog razvoja egzantema posle osam dana lečenje prekinuto. Kompjuterizovana tomografija abdomena urađena februara 2008. pokazala je da u jetri postoji veliki broj ehinokoknih cisti najvećih dimenzija 3,5 cm, od kojih su neke imale kalcifikovan zid. Za nastavak lečenja nijedan od preostalih modaliteta terapije ehinokokne bolesti nije se mogao primeniti. **Zaključak.** Prikazani slučaj potvrđuje da je za lečenje nekih formi cistične ehinokokoze jedina terapijska opcija medikamentna terapija. Benzimidazol-karbamati (albendazol, mebendazol) i prazikvantel jedini su efikasni antihelminthici na raspolaganju, pa u slučaju njihove obustave zbog ispoljavanja ozbiljnih neželjenih efekata, dalje lečenje bolesnika sa cističnom ehinokokozom jetre postaje nemoguće. Zbog toga se nameće potreba za iznalaženjem novih i efikasnijih lekova za lečenje ehinokokne bolesti.

Ključne reči:

ehinokokoza jetre; albendazol; izohinolini; lekovi, toksičnost.

Abstract

Introduction. In some cases of multicystic forms of liver echinococcal disease, the advanced method for treatment of cystic echinococcosis faces great problems relating to the final outcome of the treatment. **Case report.** In May 2005, a computerized tomography of the abdomen obtained in a 27-year-old female patient with abdominal pain revealed more than 20 echinococcal cysts measuring up to 6.7 cm in both lobes of the liver. Laboratory analyses found the value of eosinophils 6.8%, gamma globulins 29.9%, immunoglobulin E 29 600 IU/mL and the indirect hemagglutination for echinococcosis 1 : 8 196. The treatment started in December that year with the continuous administration of a

daily dose of 800 mg (14.5 mg/kg body weight) of albendazole, but it was terminated two months later due to high serum transaminases values. By the end of 2006, the largest cyst detected in the left lobe of the liver had a diameter of 5.7 cm and the one in the right lobe of the liver measured 4.1 cm. There were lesions of germinative membrane found on both cysts. Six months later, praziquantel at daily dose of 2 500 mg (45.3 mg/kg body weight) was introduced into the therapy, but the treatment was terminated after eight days because of the development of exanthema. The computerized tomography of the abdomen obtained in February 2008 revealed the presence of a large number of echinococcal cysts in the liver. The largest among those cysts measured 3.5 cm while calcifications of the cyst walls were ob-

served on some of them. None of the remaining therapeutic options for further treatment of echinococcal disease could be applied. **Conclusion.** The presented case confirms medical therapy as the only option for the treatment of some forms of cystic echinococcosis. Benzimidazole carbamates (albendazole, mebendazole) and praziquantel are only efficacious antihelminthics currently available, and when they have to be withdrawn due to serious adverse ef-

fects, further treatment of a patient with liver multicystic echinococcosis is impossible. Because of that there is a need to search for new and more efficient drugs for the treatment of echinococcal disease.

Key words:
echinococcosis, hepatic; albendazole; praziquantel; drug toxicity.

Uvod

Humana cistična ehinokokoza je često parazitaro oboljenje čija incidencija u nekim endemskim regionima dostiže veoma visoke vrednosti. Tako na primer, incidencija ove bolesti u Grčkoj iznosi 13, u Argentini i Peruu 143, u provinciji Ksijang u Kini 197, a u oblasti Turkana u Keniji čak 220 na 100 000 stanovnika. Incidencija cistične ehinokokoze u Sloveniji poslednjih godina iznosi 1,7 na 100 000 stanovnika. Podaci za našu zemlju nisu poznati, ali je u bivšoj Jugoslaviji incidencija cistične ehinokokoze bila između 5 i 12¹⁻¹¹.

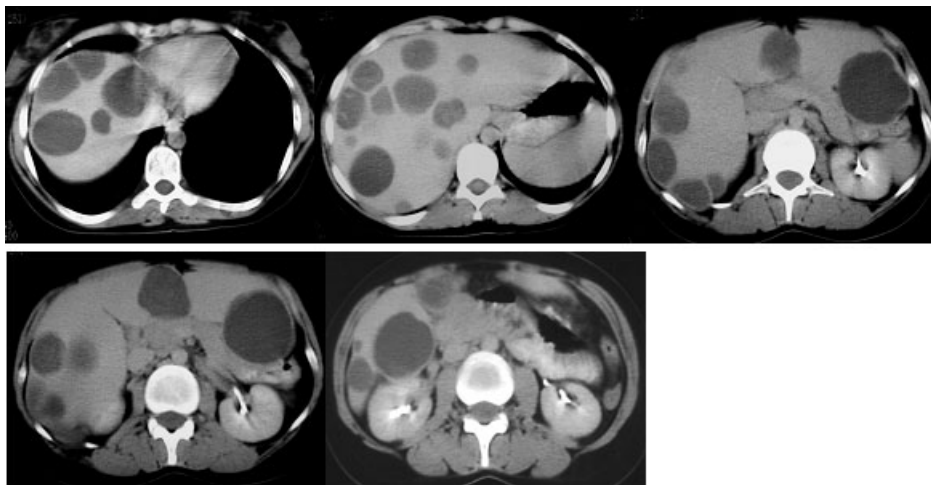
Nakon peroralne infekcije, larve *Echinococcus granulosus*, uzročnika bolesti, penetriraju mukozu tankog creva čoveka, ulaze u krvotok i limfatičnu cirkulaciju i dospevaju u različite organe ili tkivo, gde započinju svoj asimptomatski rast. Više godina po infekciji kod obolelih, najčešće u jetri, plućima i slezini mogu se registrovati unilokularne ili multilokularne ciste različite veličine i lokalizacije, a nisu retki ni multicistični i diseminovani oblici ehinokokoze¹¹⁻¹³. Savremena terapija za ovu bolest podrazumeva različite modalitete hirurškog lečenja, perkutanu drenažu ciste i primenu antihelminatika, samostalno ili u kombinaciji sa hirurškim leče-

bolesti lečenje ehinokokoze i danas je insuficijentno, tačnije postojeći modaliteti lečenja kod nekih bolesnika ne mogu se primeniti sa uspehom i bez velikog rizika u pogledu konačnog ishoda^{11,18,30}. U tom kontekstu, savremena medikamentna terapija cistične ehinokokoze suočena je sa velikim poteškoćama jer, uprkos velikim potrebama za novim, efikasnijim vrstama antihelminatika lečenje se praktično svodi samo na primenu benzimidazol karbamata (albendazol, mebendazol) i prazikvantela koji nije registrovan za terapiju ehinokokoze²¹⁻⁴⁰.

U radu je prikazana bolesnica sa teškim oblikom multicistične ehinokokoze jetre čije lečenje je jasno pokazalo ograničenost savremenih terapijskih modaliteta ehinokokne bolesti.

Prikaz slučaja

Bolesnica stara 27 godina, sedam dana posle porođaja, početkom maja 2005. godine osetila je jake bolove u epigastriju i pod desnim rebarnim lukom. Urađena je kompjuterizovana tomografija (KT) koja je registrovala više od 20 ehinokoknih cisti u oba režnja jetre, uglavnom heterogenog, gušćeg tečnog sadržaja, neke sa debljim zidom (slika 1). Najveća cis-



Sl. 1 – Kompjuterizovana tomografija kod bolesnice sa multicističnom ehinokokozaom jetre pre početka terapije (12. maj 2005.)

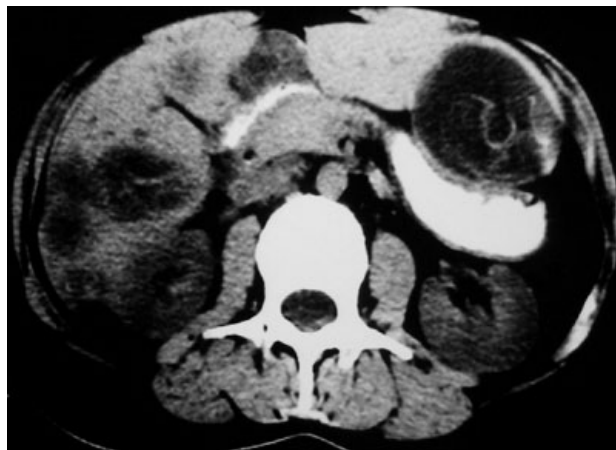
njem i drenažom ciste¹¹⁻²⁹. Zahvaljujući ovakvom pristupu poslednjih 10–15 godina postignut je značajan napredak u lečenju ehinokokne bolesti, što se ogleda, pre svega u snižavanju broja recidiva, ali i u uspešnom lečenju najtežih oblika primarne ehinokokoze^{12-14, 19, 22}. Međutim, u pojedinim slučajevima, posebno kod multicističnih i diseminovanih formi

ta, prečnika 5,6 cm u desnom režnju jetre, na njegovoj donjoj površini vršila je kompresiju na desni bubreg i žučnu kesu, a najveća, prečnika 6,7 cm, u levom režnju jetre na njegovoj kaudalnoj površini vršila je kompresiju na levi bubreg. U laboratorijskim nalazima eritrociti su bili $4,29 \times 10^{12}/L$, hemoglobin 113 g/L, leukociti $4,2 \times 10^9/L$, eozinofili 6,8%, trom-

bociti $206 \times 10^9/L$, urea 2,1 mmol/L, kreatinin 72 $\mu\text{mol/L}$, albumin 39 g/L, bilirubin 5 $\mu\text{mol/L}$, aspartat aminotranferaza (AST) 10 U/L, alanin aminotranferaza (ALT) 9 U/L, gama globulini 29,9% i imunoglobulin E (IgE) 29 600 IU/mL. Indirektna hemaglutinacija (IHA) na ehinokozu bila je pozitivna (1 : 8 196). Septembra iste godine konzilijarno (hirurg, infektolog, radiolog) je zaključeno da hirurško lečenje ne predstavlja optimalni modalitet lečenja, pa je bolesnici predložena terapija albendazolom (A).

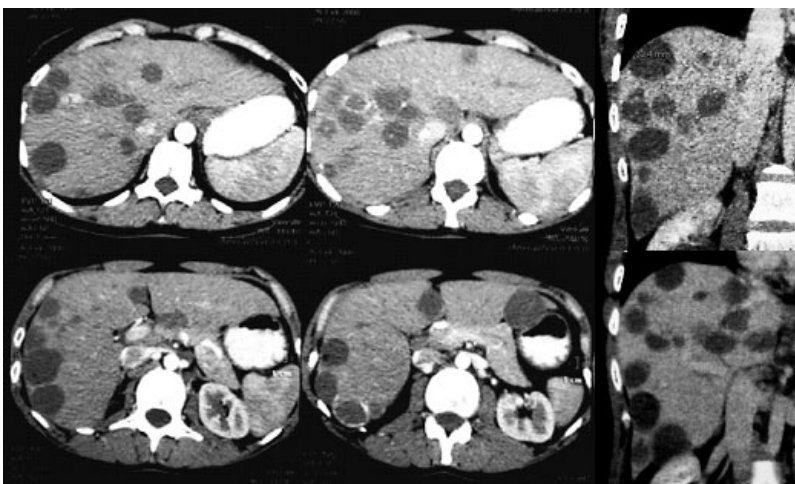
Zbog iznenadne pojave jakog bola u epigastrijumu, ospe i svraba po koži lica i trupa bolesnica je novembra 2005. godine primljena u Kliniku za infektivne i tropske bolesti Vojnomedicinske akademije. Tom prilikom dala je podatak da doji šestomesečnu bebu. Pri prijemu, bolesnica je bila afebrilna, anikterična i normotenzivna. Po koži lica, trupa i ekstremiteta postojala je urtikarijalna ospa. Jetra se palpirla za 8 cm pod desnim rebarnim lukom, a formacija veličine muške pesnice, bila je bolna na palpaciju pod levim rebarnim lukom. U laboratorijskim nalazima leukociti su bili $7,0 \times 10^9/L$, eozinofili 11,8%, urea 4,0 mmol/L, kreatinin 89 $\mu\text{mol/L}$, bilirubin 12 $\mu\text{mol/L}$, AST 18 U/L, ALT 17 U/L a IgE 39 300 IU/mL. Ultrazvukom registrovana je „masa cističnih formacija u jetri od kojih je najveća bila prečnika 7 cm medijalno uz levi režanj jetre“. Odmah je započeta terapija sa 800 mg albendazola dnevno (14,5 mg/kg telesne težine) uz primenu antihistaminika. Sedam dana kasnije bolesnica je otpuštena iz bolnice. Meseć dana od početka primene albendazola kod bolesnice je došlo do porasta serumskih transaminaza (AST 44 U/L, ALT 70 U/L), a 58. dana terapije javio se blag bol u predelu desnog rebarnog luka. Tada je registrovana umerena hepatomegalija, dok se tumefakcija u predelu levog rebarnog luka nije palpirla. Leukociti su bili $6,3 \times 10^9/L$, eozinofili 32,1%, AST 193 U/L, ALT 319 U/L, a IgE 59 280 IU/mL. Doza albendazola smanjena je na 600 mg dnevno, a dve nedelje kasnije terapija je privremeno prekinuta zbog visokih vrednosti transaminaza (AST 390 U/L, ALT 624 U/L). Posle pet dana pauze vrednost AST bila je 44 U/L, a ALT 110 U/L. Albendazol je ponovo uveden u terapiju, prvo u dozi od 200 mg, a potom 400 mg dnevno tokom 14 dana, ali je februara 2006. zbog izrazitog porasta vrednosti transaminaza (AST 641 U/L, ALT na 940 U/L) njegova primena potpuno obustavljena. Marta 2006. kontrolni KT registrovao je brojne ehinokokne ciste prečnika do 6 cm u oba režnja jetre, od kojih su pojedine bile sa odlubljenom germinativnom membranom (slika 2). Do normalizacije vrednosti transaminaza kod bolesnice dolazi tek sredinom juna 2006. Tada je IgE bio 17 200 IU/mL, gama globulini 33,9%, a IHA 1:4 098. Serološkim ispitivanjima kao uzročnici oštećenja jetre isključeni su hepatitis A, B i C virusi, Epstein-Barr virus i citomegalovirus.

Na kontrolnom pregledu decembra 2006. bolesnica je bila bez subjektivnih tegoba i sa normalnim kliničko-laboratorijskim nalazima, osim IgE čija je vrednost bila 234 IU/mL. Najveća cista u levom rež-



Sl. 2 – Kompjuterizovana tomografija kod bolesnice sa multicističnom ehinokokozom jetre posle 11 nedelja kontinuirane primene albendazola (16. mart 2006).

nju jetre bila je 5,7 cm, a u desnom 4,1 cm, obe sa odlubljenom germinativnom membranom. Bolesnici je predložena terapija prazikvantelom (P) u dozi od 2 500 mg (45,3 mg/kg telesne težine) dnevno koja je započeta maja 2007. godine. Šestog dana terapije bolesnica je dobila povišenu temperaturu, gušobolju i glavobolju zbog čega je samoinicijativno koristila tablete ibuprofena. Dva dana kasnije kod bolesnice pojavila se makulopapulozna ospa po koži lica, vrata i trupa. U laboratorijskim nalazima leukociti su bili $3,64 \times 10^9/L$, neutrofilni 87,9%, eozinofili 1,5%, CRP 21,8 g/L, AST 24 U/L, ALT 31 U/L i IgE 4980 IU/mL. Nakon obustave prazikvantela i primene antihistaminika došlo je do brze normalizacije kliničkog nalaza. Brojnim serološkim ispitivanjima infektivni uzročnik egzantema nije dokazan, pa je zbog sumnje na alergijski egzantem primena prazikvantela u potpunosti obustavljena. Osam meseci kasnije KT jetre kod bolesnice registrovao je veliki broj ehinokoknih cisti prečnika do 3,5 cm od kojih su neke imale kalcifikovan zid ili odlubljenu germinativnu membranu (slika 3). Tokom 2008. godine kod prikazane bolesnice nisu zabeležene značajnije promene u kliničkim, laboratorijskim i morfološkim nalazima.



Sl. 3 – Multislajсна kompjuterizovana tomografija abdomena kod bolesnice sa multicističnom ehinokokozom jetre (26. februar 2008.)

Diskusija

Rutinska primena novih terapijskih modaliteta u lečenju cistične ehinokokoze tokom poslednjih dvadeset godina dovela je do velikog napretka u lečenju ove bolesti. Zahvaljujući savremenim hirurškim tehnikama i primeni antihelmintika u pre i postoperativnom lečenju ehinokokoze broj recidiva sveden je na minimum¹¹⁻¹⁶. Punkcija sa drenažom ehinokokne ciste uz primenu albendazola pokazala se kao veoma uspešna, bezbedna i minimalno agresivna u rešavanju, pre svega, unilokularnih cističnih promena¹⁷⁻²⁰. Uvođenje albendazola krajem devedesetih godina prošloga veka u terapiju ehinokokoze i formiranje jasnih kriterijuma za njegovu primenu značajno su popravili uspeh medikamentne terapije ehinokokne bolesti, kao neagresivnog i najjeftinijeg modaliteta lečenja. Pored toga, medikamentna terapija omogućila je lečenje i onih bolesnika koji se iz bilo kog razloga ne mogu operisati, niti podvrgnuti punkciji i drenaži ehinokokne ciste. Među njima su i različiti slučajevi multicistične i diseminovane ehinokokne bolesti, kao i retke i neuobičajene lokalizacije ehinokoknih cisti, koji i danas predstavljaju veliki i, ponekad, gotovo nerešivi medicinski problem, čak i za iskusne kliničare u ovoj oblasti^{21-29, 41-50}.

U našem radu prikazali smo mladu bolesnicu sa retkim i teškim oblikom multicistične ehinokokoze jetre kod koje je dijagnoza postavljena neposredno posle porođaja. Radilo se o veoma agresivnoj bolesti sa velikim brojem fertilnih cisti i pretećom rupturom najveće ciste u levom režnju jetre. Pojava urtikarije i jakog bola u trbuhi mogla bi se povezati sa curenjem cističnog sadržaja upravo iz te ciste, na šta ukazuju visoke vrednosti eozinofila, gama globulina, IgE i antitela prema antigenima ehinokoka. Veoma je interesantna činjenica da je bolesnica trudnoću i sam porođaj podnela bez posebnih problema, iako je u tom periodu bilo mnogo uslova za komplikacije, pre svega u vidu rupture ciste. Nepoznato je kada je infekcija nastala, pa se postavlja pitanje da li je trudnoća mogla uticati na brzinu rasta ehinokoknih cisti, o čemu nema podataka u literaturi, niti autori imaju ličnih iskustava. Yilmaz i sar.⁴⁹ 2006. prikazali su trudnicu sa ehinokoknom cistom u mozgu, ali ovo pitanje nisu razmatrali. U svakom slučaju primer prikazane bolesnice navodi na zaključak da je ultrazvuk abdomena kao lako dostupnu, bezbednu i jeftinu metodu neophodno uraditi na početku trudnoće kod svake trudnice, i to ne samo zbog ehinokokne bolesti.

Hirurško lečenje ubedljivo je najefikasniji način lečenja ehinokokne bolesti jetre, međutim kod izvesnog broja bolesnika sa većim brojem ehinokoknih cisti u jetri ovaj metod lečenja može biti povezan sa visokim operativnim rizikom, sa malom verovatnoćom za krajnji uspeh i potrebom za ponavljanim operacijama¹¹⁻¹³. Kod ovih bolesnika, veoma često i perkutana drenaža ehinokoknih cisti predstavlja neadekvatan terapijski izbor ili se uopšte ne može razmatrati, što je najbolje pokazano upravo na primeru naše bolesnice. Odmah po postavljanju dijagnoze bilo je jasno da se kod bolesnice ne može primeniti punkcija sa drenažom ehinokoknih cisti, te da će biti neophodno sprovoditi medikamentnu terapiju u dužem vremenskom periodu. Međutim, postojala je izvesna dilema da li da se i kada, u toku terapije antihelminticima

bolesnica, eventualno podvrgne hirurškom lečenju. Zaključeno je da se jednokratnom, čak i veoma agresivnom operacijom sve ciste iz jetre ne bi mogle odstraniti i da postoji značajna verovatnoća da bi u toku hirurške intervencije moglo doći do diseminacije sadržaja ehinokoknih cisti. Prema tome, medikamentna terapija kao samostalni vid lečenja ehinokokoze jetre bio je najbolji, ali i jedini terapijski izbor za prikazanu bolesnicu, a hirurško lečenje dolazilo je u obzir samo u slučaju pojave komplikacija ehinokokne bolesti.

Veliki problem za kliničare koji se bave medikamentnom terapijom cistične ehinokokoze predstavlja činjenica da se izbor antihelmintika za lečenje ove bolesti i dalje svodi praktično samo na albendazol i mebendazol, mada se lečenje može sprovesti i prazikvantelom ili kombinacijom ovih lekova²¹⁻⁴¹. Međutim, mebendazol, kao i albendazol, spada u grupu benzimidazol-karbamata sa istim mehanizmom delovanja i istim neželjenim dejstvima, a osnovna razlika je u njegovoj značajno slabijoj resorpciji, tako da se sve ređe koristi za terapiju ehinokokoze. S druge strane, prazikvantel koji je pokazao dobru efikasnost u lečenju ehinokokne bolesti nije registrovan za ovu indikaciju, već za neurocisticerkozu. On je veoma skup i sve teže je dostupan u celom svetu, između ostalog i zbog toga što se poslednjih godina albendazol sve češće primenjuje u terapiji neurocisticerkoze^{51,52}. Prema tome, odluka o vrsti antihelmintika koji će se inicijalno primeniti u terapiji cistične ehinokokoze ne predstavlja posebnu poteškoću za lekare i problem se svodi uglavnom na doziranje, način i dužinu primene albendazola, kao i praćenje njegovih neželjenih reakcija.

Početak terapije prikazane bolesnice privremeno je odozvan zbog vremena potrebnog za nabavku leka, ali dodatno i zbog neprihvatanja bolesnice da naglo prekine dojenje bebe. S druge strane, potreba za brzim uvođenjem terapije nije postojala, a sami autori prethodno nisu imali iskustva sa primenom albendazola kod dojilja i njegovim neželjenim reakcijama u toj situaciji. Međutim, po pojavi bola u trbuhi i urtikarije, zbog sumnje na moguće curenje cističnog sadržaja, a u cilju preveniranja razvoja sekundarne ehinokokoze, primena albendazola započeta je odmah. Usled velike biomase parazita, terapija je sprovedena veoma oprezno, primenom manjih doza, uz stalnu bojazan od rupture najveće ciste u levom režnju jetre, iako je poznato da kod bolesnika sa multiplom ehinokokozom jetre treba davati veće doze antihelmintika^{12, 21, 22, 24, 25, 29}.

Veoma rano registrovani su pozitivni efekti terapije (odlubljena germinativna membrana, smanjenje promera ciste), ali, na žalost, i neželjena dejstva albendazola u vidu povišenih vrednosti serumskih transaminaza, što je bio i neposredni razlog obustave njegove primene. Poslednjih desetak godina rezultati više kliničkih studija pokazali su da dugotrajna kontinuirana primena albendazola nije praćena njegovim težim, pa ni značajno češćim neželjenim dejstvima. Stoga, veći broj autora smatra da u cilju postizanja boljih rezultata medikamentne terapije cistične ehinokokoze albendazol treba primeniti u većim dnevnim dozama i kontinuirano^{21, 22, 25, 29}. S druge strane, rezultati skorašnje studije Jevtića i sar.⁵³ pokazali su da višemesečna kontinuirana primena albendazola u dozi od 15–25 mg/kg telesne mase kod bolesni-

ka sa cističnom ehinokokozom može biti praćena dozno zavisnim, ali reverzibilnim porastom serumskih transaminaza, posebno kod težih oblika bolesti. Međutim, u ovom radu nije potvrđeno da je težina neželjenih dejstava albendazola direktno povezana sa dozom leka, niti da je primena većih doza ovoga leka neposredni razlog za češću obustavu terapije. Porast aktivnosti transaminaza u serumu tokom primene albendazola kod bolesnika sa ehinokokozom jetre veoma je retko uzrok potpune obustave terapije, a većina autora navodi da privremeno smanjenje doze ili kratkotrajni prekid primene leka rezultira njihovom normalizacijom^{12, 21, 22, 25}. Kod bolesnika koji albendazol dobijaju kontinuirano, posebno u dozama većim od 20 mg/kg telesne mase, porast transaminaza najčešće se registruje u periodu od 2. do 4. meseca terapije i tada su njihove prosečne vrednosti najviše⁵³. Nažalost, kod prikazane bolesnice, i pored primene albendazola u dozi od 14,5 mg/kg telesne mase dnevno, zbog izrazitog porasta transaminaza u toku trećeg meseca terapije i njihovog višemesečnog održavanja na povišenom nivou, primena leka u potpunosti je obustavljena. Ovo potvrđuje da kod bolesnika sa ehinokokozom jetre pored doze albendazola, težina bolesti, ali verovatno i drugi faktori mogu biti uzrok porasta transaminaza i razlog za prekid terapije.

Za razliku od benzimidazola koji se godinama rutinski primenjuju u lečenju cistične ehinokokoze, klinička iskustva sa prazikvantelom u lečenju ove bolesti značajno su manja. Razlozi za to mogu biti višestruki, od činjenice da lek nije registrovan za ovu indikaciju (ili to autorima nije poznato), preko njegove cene i teže dostupnosti, do toga da je on pre svega antihelminetik sa odličnim skolicidnim dejstvom, a da slabije utiče na rast ehinokokne ciste^{31, 37}. Posle oralne primene kod ljudi u dozi od 50 mg/kg telesne težine, prazikvantel prodire u ehinokoknu cistu čoveka i dostiže visoke koncentracije u serumu od 1,3–1,8 mg/mL. Primenjuje se prema različitim protokolima, kao na primer jedanput dnevno, jedanput nedeljno, jedanput u dve nedelje ili jedanput mesečno, a potpun uspeh terapije prema pojedinim autorima

dostiže i 67,4%^{23, 29, 31, 36, 37, 54}. Još bolji rezultati, u nekoliko kliničkih studija postignuti su kombinovanom primenom prazikvantela i benzimidazola, pre svega albendazola^{34–37, 39, 55}. Rukovodeći se pozitivnim iskustvom pomenutih autora sa primenom prazikvantela kod bolesnika sa cističnom ehinokokozom, podacima o blagim i reverzibilnim neželjenim dejstvima i preporukama za njegovu primenu u lečenju ehinokokoze od strane Svetske zdravstvene organizacije mi smo prazikvantel (Cisticide® tablete od 500 mg), uz pristanak bolesnice ordinirali u dozi od 2 500 mg dnevno^{56, 57}. Međutim, samo nedelju dana po njegovom uključanju došlo je do pojave egzantema čija se etiologija sa sigurnošću nije mogla utvrditi, pa je, pod sumnjom na alergijski egzantem, i terapija prazikvantelom u potpunosti obustavljena. Na taj način kod prikazane bolesnice iscrpljene su sve mogućnosti medikamentne terapije, pri čemu hirurško lečenje i dalje nije bilo racionalan terapijski izbor. Na sreću, kod nje je i osam meseci kasnije zabeležena dalja regresija bolesti u vidu smanjenja prečnika i pojave kalcifikacija u zidovima pojedinih cisti. Uzimajući u obzir da se definitivna procena uspeha medikamentne terapije može donositi i posle više od dve godine nakon primene antihelminatika, ne treba zanemariti i mogućnost potpunog izlečenja bolesnice^{12, 13, 20}. Nažalost, konačni ishod njene bolesti u ovom trenutku ne zavisi u velikoj meri od lekara.

Zaključak

Medikamentna terapija nekih oblika cistične ehinokokoze, kao na primer multicistične ehinokokne bolesti jetre može predstavljati ne samo najadekvatniji, nego i jedini mogući terapijski izbor. U takvim slučajevima obustava primene benzimidazol-karbamata i prazikvantela zbog njihovih neželjenih dejstava može značiti i nemogućnost daljeg lečenja bolesnika sa cističnom ehinokokozom. Zbog toga se nameće potreba za iznalaženjem i uvođenjem u kliničku praksu novih i efikasnijih lekova za tretman ehinokokne bolesti.

L I T E R A T U R A

1. Williams JF. *Echinococcus granulosus*. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editors. Infectious disease. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. p. 2493–5.
2. McManus DP, Zhang W, Li J, Bartley PB. Echinococcosis. *Lancet* 2003; 362(9392): 1295–304.
3. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17(1): 107–35.
4. Durakbasa CU, Sander S, Sebiralti V, Tireli GA, Tosyali AN, Mutus M. Pulmonary hydatid disease in children: outcome of surgical treatment combined with perioperative albendazole therapy. *Pediatr Surg Int* 2006; 22(2): 173–8.
5. Jenkins DJ, Romig T, Thompson RC. Emergence/re-emergence of *Echinococcus* spp.- a global update. *Int J Parasitol* 2005; 35(11–12): 1205–19.
6. Gavidia CM, Gonzalez AE, Zhang W, McManus DP, Lopera L, Ninaquispe B, et al. Diagnosis of cystic echinococcosis, central Peruvian Highlands. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(2): 260–6.
7. Zhang WB, Zhang ZZ, Alili H, Chi PS. An investigation of factors influencing the hyperendemic of echinococcosis in Xinjiang. *Chinese J Zoonoses* 1994; 10: 204–5.
8. Logar J, Soba B, Kotar T. Serological evidence for human cystic echinococcosis in Slovenia. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 63.
9. Craig P. Detection of specific circulating antigen, immune complexes and antibodies in human hydatidosis from Turkana (Kenya) and Great Britain, by enzyme-immunoassay. *Parasite Immunol* 1986; 8(2): 171–88.
10. Petrović M, Dugalić D, Popović M, Milčević M, Stefanović B, Zuvela M, et al. Occurrence of echinococcosis in Yugoslavia. *Acta Chir Yugosl* 1989; 36 Suppl 2: 532–6. (Croatian)
11. Stanković N. Novi prilaz u lečenju ehinokone bolesti jetre [dissertation]. Belgrade: Military Medical Academy; 1992. (Serbian)
12. Mikić D, Trnjak Z, Bojić I, Begović V, Stanković N, Kupresanić S, et al. Personal experience in the diagnosis and treatment of hepatic echinococcosis. *Vojnosanit Pregl* 1998; 55(5): 489–99. (Serbian)
13. Yağcı G, Ustunsoy B, Kaymakcioglu N, Bozlar U, Gorgulu S, Simsek A, et al. Results of surgical, laparoscopic, and percutaneous

- treatment for hydatid disease of the liver: 10 years experience with 355 patients. *World J Surg* 2005; 29(12): 1670–9.
14. *Durakbasa CU, Sander S, Sehirali V, Tireli GA, Tosyalı AN, Mutus M.* Pulmonary hydatid disease in children: outcome of surgical treatment combined with perioperative albendazole therapy. *Pediatr Surg Int* 2006; 22(2): 173–8.
 15. *Yılmaz Y, Kösem M, Ceylan K, Köseoglu B, Yalçınkaya I, Arslan H, et al.* Our experience in eight cases with urinary hydatid disease: a series of 372 cases held in nine different clinics. *Int J Urol* 2006; 13(9): 1162–5.
 16. *Derwenis C, Delis S, Argerinos C, Madariaga J, Milicevic M.* Changing concepts in the management of liver hydatid disease. *J Gastrointest Surg* 2005; 9(6): 869–77.
 17. *Kburao MS, Dar MY, Yatoo GN, Zargar SA, Javaid G, Khan BA, et al.* Percutaneous drainage versus albendazole therapy in hepatic hydatidosis: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 1993; 104(5): 1452–9.
 18. *Bajjal SS, Basarge N, Srinadh ES, Mittal BR, Kumar A.* Percutaneous management of renal hydatidosis: a minimally invasive therapeutic option. *J Urol* 1995; 153(4): 1199–201.
 19. *Mikić D, Bojić I, Sjenčić G, Djurčić P, Djokić M, Begović V.* Successful treatment of echinococcal kidney disease with a combination of albendazole administration and percutaneous drainage. *Vojnosanit Pregl* 2001; 58(3): 317–21. (Serbian)
 20. *Nasseri Moghaddam S, Abrishami A, Malekzadeh R.* Percutaneous needle aspiration, injection, and reaspiration with or without benzimidazole coverage for uncomplicated hepatic hydatid cysts. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD003623.
 21. *Davis A, Dixon H, Pawlowski ZS.* Multicentre clinical trials of benzimidazole-carbamates in human cystic echinococcosis (phase 2). *Bull World Health Organ* 1989; 67(5): 503–8.
 22. *Todorov T, Vutova K, Mechkov G, Petkov D, Nedelkov G, Tonchev Z.* Evaluation of response to chemotherapy of human cystic echinococcosis. *Br J Radiol* 1990; 63(751): 523–31.
 23. *Redžić B, Radulović S, Stanković N, Redžić-Rosko Z.* Praziquantel in the treatment of human echinococcosis. *Vojnosanit Pregl* 1995; 52(2): 155–9. (Serbian)
 24. *Lucchi S, Vincenti A, Messina F, Parenti M, Scasso A, Campatelli A.* Albendazole treatment of human hydatid tissue. *Scand J Infect Dis* 1997; 29(2): 165–7.
 25. *Horton RJ.* Albendazole in treatment of human cystic echinococcosis: 12 years of experience. *Acta Trop* 1997; 64(1–2): 79–93.
 26. *Vutova K, Mechkov G, Vachkov P, Petkov R, Georgiev P, Handjiev S, et al.* Effect of mebendazole on human cystic echinococcosis: the role of dosage and treatment duration. *Ann Trop Med Parasitol* 1999; 93(4): 357–65.
 27. *Keshmiri M, Baharvabdat H, Fattahi SH, Davachi B, Dabiri RH, Baradaran H, et al.* A placebo controlled study of albendazole in the treatment of pulmonary echinococcosis. *Eur Respir J* 1999; 14(3): 503–7.
 28. *Franchi C, Di Vivo B, Teggi A.* Long-term evaluation of patients with hydatidosis treated with benzimidazole carbamates. *Clin Infect Dis* 1999; 29(2): 304–9.
 29. *Mikić D, Bojić I, Đokić M, Spasić V.* Procena rezultata medicamentozne terapije ehinokokne bolesti jetre. *Acta Infecologica Jugoslavica* 2000; 3: 1–8.
 30. *Todorov T, Vutova K, Donev S, Ivanov A, Katzarov K, Takov D.* The types and timing of the degenerative changes seen in the cysts during and after benzimidazole treatment of cystic echinococcosis. *Ann Trop Med Parasitol* 2005; 99(7): 649–59.
 31. *Morris DL, Richards KS, Chinnery JB.* Protoscolicidal effect of praziquantel-in vitro and electron microscopical studies on *Echinococcus granulosus*. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18(6): 687–91.
 32. *Henriksen TH, Klungsoyr P, Zeribun D.* Treatment of disseminated peritoneal hydatid disease with praziquantel. *Lancet* 1989; 1(8632): 272.
 33. *Emilio C, Losurdo G, Mollero L, Giacchino R.* Multiorgan echinococcosis in a pediatric patient. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(7): 660–1.
 34. *Taylor DH, Morris DL.* Combination chemotherapy is more effective in postspillage prophylaxis for hydatid disease than either albendazole or praziquantel alone. *Br J Surg* 1989; 76(9): 954.
 35. *Homeida M, Leahy W, Copeland S, Ali MM, Harron DW.* Pharmacokinetic interaction between praziquantel and albendazole in Sudanese men. *Ann Trop Med Parasitol* 1994; 88(5): 551–9.
 36. *Yasany MI, al Karawi MA, Mohamed AR.* Combination of praziquantel and albendazole in the treatment of hydatid disease. *Trop Med Parasitol* 1993; 44(3): 192–4.
 37. *Mohamed AE, Yasany MI, Al Karawi MA.* Combined albendazole and praziquantel versus albendazole alone in the treatment of hydatid disease. *Hepatogastroenterology* 1998; 45(23): 1690–4.
 38. *Piens MA, Persat F, May F, Mojon M.* Praziquantel in human hydatidosis. Evaluation by preoperative treatment. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1989; 82(4): 503–12. (French)
 39. *Dautović S, Koluder N, Ferhatović M, Mostarac N, Kapisazović S, Tanović H, et al.* Praziquantel in prevention of complicated echinococcosis releases. In: *Book of abstracts. 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* Germany: Munich; 2007. p. 45–6.
 40. *Ayles HM, Corbett EL, Taylor I, Cowie AG, Bligh J, Walmsley K, et al.* A combined medical and surgical approach to hydatid disease: 12 years' experience at the Hospital for Tropical Diseases, London. *Ann R Coll Surg Engl* 2002; 84(2): 100–5.
 41. *Cobo F, Yamoş C, Boededer H.* Albendazole plus praziquantel versus albendazole alone as a preoperative treatment in intra-abdominal hydatidosis caused by *Echinococcus granulosus*. *The European J Trop Med Intem Health* 2002; 3: 426–6.
 42. *Infanger M, Kossmebl P, Grimm D.* Surgical and medical management of rare echinococcosis of the extremities: pre- and post-operative long-term chemotherapy. *Scand J Infect Dis* 2005; 37(11–12): 954–7.
 43. *Ciurea AV, Giuseppe G, Machinis TG, Coman TC, Fountas KN.* Orbital hydatid cyst in childhood: a report of two cases. *South Med J* 2006; 99(6): 620–4.
 44. *Fertin M, Monquet F, Lallemant R, Gaxotte V, Decoene C, Larrue B, et al.* Diagnosis, imaging, and treatment of an unusual cardiac hydatid cyst. *Cardiovasc Pathol* 2006; 15(6): 356–8.
 45. *Zubizarre Lizarralde L, Oyarzabal Pérez I, Ruiz Montesinos I, Guisasaola Gorrotxategi E.* Invasion of the portal vein by a hydatid cyst. Review of the literature. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29(7): 405–8. (Spanish)
 46. *Sandonato L, Cipolla C, Li Petri S, Ciacio O, Galia M, Cannizzaro F, et al.* Giant hepatic hydatid cyst as a cause of small bowel obstruction. *Am Surg* 2006; 72(5): 405–8.
 47. *Sajioleas M, Stamatakeos M, Zervas A, Agapitos E.* Hydatid disease of the seminal vesicle: a rare presentation of hydatid cyst. *Int Urol Nephrol* 2006; 38(2): 287–9.
 48. *Durakbasa MO, Kose O, Islam NC, Kilicoglu G.* A primary hydatid cyst of the gracilis: a case report. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2007; 15(1): 118–20.
 49. *Yılmaz N, Kıymaz N, Etlük O, Yazıcı T.* Primary hydatid cyst of the brain during pregnancy. *Neurol Med Chir* 2006; 46(8): 415–7.
 50. *Herrera A, Martínez AA, Rodríguez J.* Spinal hydatidosis. *Spine* 2005; 30(21): 2439–44.
 51. *Botero D, Uribe CS, Sanchez JL, Alzate T, Velasquez G, Ocampo NE, et al.* Short course albendazole treatment for neurocysti-

- cercosis in Columbia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87(5): 576–7.
52. *Mehta SS, Hatfield S, Jessen L, Vogel D.* Albendazole versus praziquantel for neurocysticercosis. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55(6): 598–600.
53. *Jevtić M, Mikić D, Arsić-Komljenović G, Stanković N, Ristanović E, Sjenčić G,* et al. Adverse effects of longterm, continual administration of high doses of albendazole in the treatment of echinococcal disease. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(7): 539–44. (Serbian)
54. *Taketomo CK.* Pediatric dosage handbook. Hudson (OH): Lexi-comp Inc; 1999. p. 745–6.
55. *Salto E, Juárez E, Roiz MP, Abad J.* Combined chemotherapy (mebendazole plus praziquantel) in patients with hydatidosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991; 9(9): 527–9. (Spanish)
56. *Anadol D, Özgelik U, Kiper N, Göçmen A.* Treatment of hydatid disease. *Paediatr Drugs* 2001; 3(2): 123–35.
57. *WHO Informal Working Group on Echinococcosis.* Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Bull World Health Organ* 1996; 74(3): 231–42. (English, French)

Rad primljen 30. I 2009.



Ortodontska terapija kod bolesnice sa malokluzijom klase II odeljenja 2 i završenim rastom pomoću Herbst aparata

Orthodontic treatment of nongrowing patient with Class II Division 2 malocclusion by Herbst appliance

Nenad Nedeljković, Branislav Glišić, Evgenija Marković, Ivana Šćepan,
Zorana Stamenković

Stomatološki fakultet, Klinika za ortopediju vilica, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod. Malokluzije klase II odeljenja 2 uglavnom su nasledne etiologije. Pripadaju komplikovanim slučajevima za ortodontsku terapiju, naročito kod starijih bolesnika. **Prikaz bolesnika.** Kod bolesnice stare 20 godina, na početku terapije koja je sprovedena na Stomatološkom fakultetu u Beogradu, na profilnom telerendgen snimku dijagnostikovana je skeletna i dentoalveolarna nepravilnost klase II odeljenja 2. Terapija Herbst-aparatom trajala je 8 meseci i još 12 meseci fiksnim aparatom. Na profilnom telerendgen snimku pre i posle terapije merena su rastojanja između okluzalne perpendikularne linije OLP i: najmezijalnije tačke aproksimalne površine gornjeg prvog molara (ms), najmezijalnije tačke aproksimalne površine donjeg prvog molara (mi), incizalne ivice gornjeg sekutića (is), incizalne ivice donjeg sekutića (ii), najudaljenije tačke prednje strane maksile (ss) i najisturenije tačke profila brade (Pg). Upoređene su vrednosti sa snimaka pre i posle terapije. Profilni snimci temporomandibularnog zgloba (TMZ) pre i posle terapije superponirani su i potom analizirani. Primenom Herbst aparata korigovan je odnos molara i odnos inciziva, kao i incizalni stepenik i incizalni preklap. Uočene su sagitalne skeletne promene i poboljšanje izgleda mekotkivnog profila bolesnika. **Zaključak.** Herbst aparat je efikasan u terapiji malokluzije klase II, čak i kod starijih bolesnika. Dentalne i skeletne promene kao rezultat terapije Herbst aparatom mogu ukazati na dobar izbor umesto terapije ortodontskom kamuflažom ili ortognatskom hirurģijom.

Ključne reči:

malokluzija II klase; ortodontski aparati, funkcionalni; odrasle osobe; lečenje, ishod.

Abstract

Background. Inheritance is most casual etiological factor of Class II division 2 malocclusion. This kind of malocclusion is very difficult for treatment specially in older patients. **Case report.** In the female patient, 20 years old, at the beginning of the treatment at the School of Dentistry in Belgrade, lateral cephalogram showed skeletal and dentoalveolar Class II division 2 malocclusion. She was in the Herbst treatment for 8 months and 12 months more with a fixed multibracket appliance. The measurements were performed on lateral cephalograms before and after the treatment: ii, is, mi, ms, Pg and ss. The distance from these points to occlusal perpendicular line (Olp) were measured and compared from cephalogram before to cephalogram after the treatment. Temporomandibular joint (TMJ) tomograms were compared from before and after the treatment by superimposition. Correction was found in molar and incisor relation, overjet and overbite. There were found sagittal skeletal changes and soft tissue profile improvement. **Conclusion.** Herbst appliance is effective in the treatment of Class II malocclusions, even in adult patients. Dental and skeletal changes as a result of Herbst treatment could be good choice instead of camouflage orthodontics or surgical decision.

Key words:

malocclusion, angle class II, orthodontic appliances; functional; adult; treatment outcome.

Uvod

Malokluzije klase II odeljenja 2 su skeletno-dentalne ortodontske nepravilnosti koje se manifestuju karakterističnim izgledom lica. Uglavnom su nasledne etiologije i prenose se iz mlečne u mešovitu i stalnu denticiju. Ske-

letni i dentoalveolarni distalan zagrižaj prati i retruzija i suprapozicija gornjih sekutića koja veoma često utiče na nastanak parodontalnih oboljenja usled traume¹⁻³. Smanjen donji sprat lica i izražen mentolabijalni sulkus estetski su nedostaci koji vrlo često dovode bolesnika ortodontu.

Ortodontska terapija može se sprovesti pokretnim ili fiksnim funkcionalnim aparatima. Poslednjih godina, sve je češća podela funkcionalnih aparata na pokretne i fiksne⁴. Kod odraslih bolesnika sa malokluzijom II/klaše 2, sve češće se u anglosaksonskim zemljama primenjuje Herbstov aparat, koji pripada grupi fiksnih funkcionalnih aparata. U poređenju sa pokretnim funkcionalnim aparatima, kao što su aktivator, bionator i Fränkel aparat, Herbst-aparat ima nekoliko prednosti. Aparat je fiksiran na zubima, za njegovo ispravno funkcionisanje bolesnike ne treba motivisati za saradnju, aparat deluje 24 sata dnevno, period tretmana je kratak (6–8 meseci) i indikovano je i kod starijih bolesnika i, čak, i kod onih kod kojih je završen skeletni rast⁵.

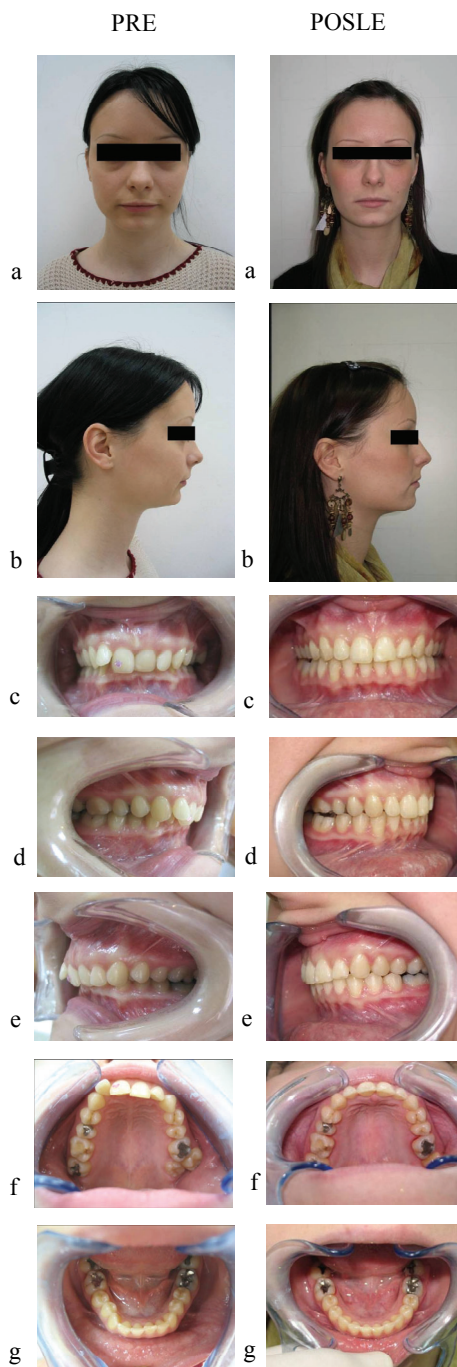
Kao i kod uobičajene pripreme za terapiju pokretnim funkcionalnim aparatima, i u toku terapije ovim aparatom neophodna faza je određivanje konstrukcionog zagrižaja. Konstrukcioni zagrižaj se uzima u incizalnom odnosu u sagitalnom pravcu ili u blagoj hiperkorekciji. Za razliku od pokretnih funkcionalnih aparata, dužina trajanja terapije Herbst aparatom predvidiva je i traje 6–8 meseci u zavisnosti od uzrasta bolesnika, izraženosti anomalije i dr.⁶

Uobičajen proces koji se dešava prilikom terapije Herbst aparatom jeste remodelacija temporomandibularnog zgloba (TMZ) u smislu stvaranja predela resorpcije (prednji zid fose artikularis i prednja strana kondila mandibule) i predela apozicije (zadnji zid fose artikularis i zadnja strana kondila), što je posledica odgovarajućeg rasporeda predela pritiska i vuče^{7–11}. Ta činjenica dodatno doprinosi efikasnosti ovakvog načina terapije.

Terapija ovim aparatom objedinjuje skeletne i dentoalveolarne promene.

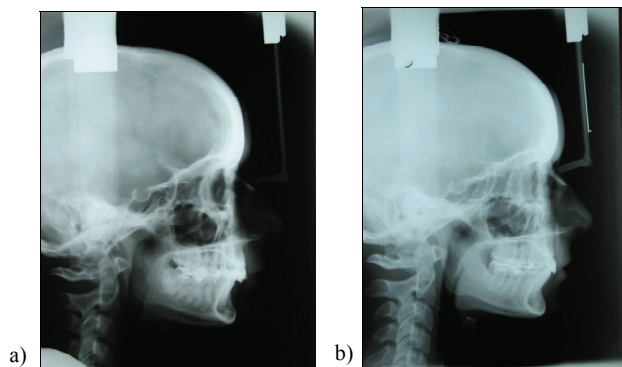
Prikaz bolesnika

U radu je prikazana terapija pomoću Herbst aparata kod bolesnice, stare 20 godina, kod koje je dijagnostikovana malokluzija klase II odeljenja 2 (slika 1). Intraoralnim nalazom utvrđena je okluzija klase II odeljenja 2 sa povećanom dubinom preklopa sekutića od 8 mm (slika 1A-c i 2a), i teskoba u gornjem i donjem zubnom nizu. Ekstraoralnom analizom profila bolesnika primetan je konveksan izgled sa uvučenom bradom (slika 1A-b). Analizom anfasa vidi se smanjen donji sprat lica i izražen mentolabijalni sulkus (slika 1A-a). Analizom profilnog kefalometrijskog snimka pre početka terapije (slika 2a) utvrđen je sagitalni skeletni odnos donje i gornje vilice klase II, kao posledica mandibularnog retrognatizma. Vertikalni međuvilični ugao bio je smanjen, usled konvergentnog rasta gornje i donje vilice, uz pravac rasta donje vilice rotacijom unapred. Dijagnostikovana je retruzija gornjih i donjih sekutića (slika 2a i 3). Bolesnica je lečena predhodno u periodu adolescencije pokretnim funkcionalnim aparatom (aktivator po Andresenu) u trajanju oko dve godine. Terapija je tada bila bez uspeha, najviše zbog neurednog nošenja aparata. Kada je bolesnica izrazila volju i motivisanost, određen je konstrukcioni zagrižaj (slika 4), započeta je terapija Herbst aparatom (slika 5a i b) u trajanju od 8 meseci, a nakon toga još 12 meseci produžena terapija samo fiksnim aparatom (slika 5c i d). Herbst aparat primenjen kod ove bolesnice sastojao se od tube, koja

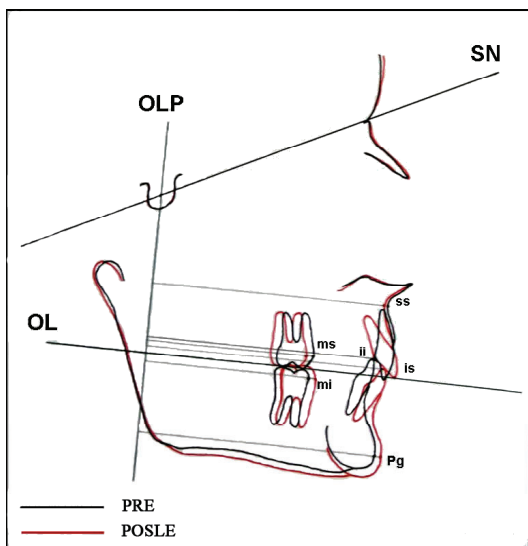


A – pre terapije; B – posle terapije

Sl. 1 – Bolesnica sa malokluzijom klase II odeljenja 2



Sl. 2 – Profilni snimak glave: a) pre, b) posle terapije



Sl. 3 – Superpozicija profilnih snimaka glave sa ucrtanim parametrima za merenje terapijskih promena (metod po Pancherzu): pre (crno), posle (crveno) terapije

U toku prve faze lečenja Herbst aparatom, bolesnici je bio postavljen segmentirani fiksni aparat u frontalnom delu gornje i donje vilice⁵. Po završetku korekcije distalnog zagrižaja, uklonjen je Herbstov aparat, a na bočne zube postavljene bravice i terapija nastavljena fiksnim aparatom (punim lukom) sa preskripcijom po Rothu, slot 0,022”.

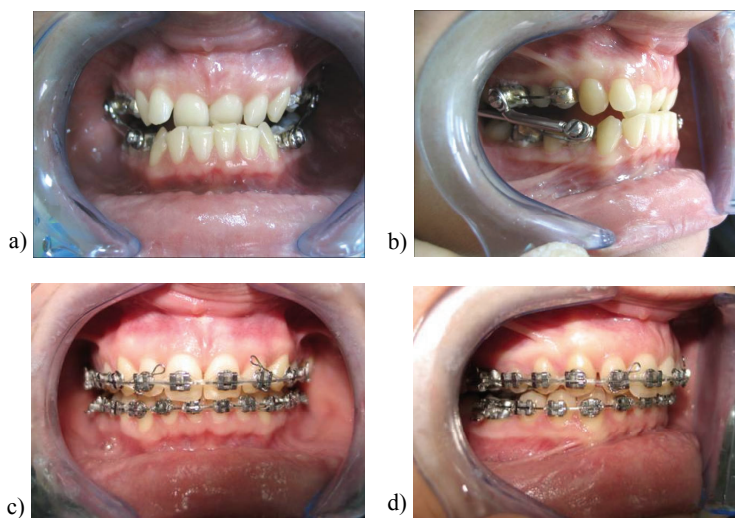
Analizom po Pancherzu, na profilnom telerendgen snimku pre i posle terapije merena su rastojanja od tačaka ms (najmezijalnija tačka aproksimalne površine gornjeg prvog molara), mi (najmezijalnija tačka aproksimalne površine donjeg prvog molara), is (incizalna ivica gornjeg sekutića), ii (incizalna ivica donjeg sekutića), ss (najudubljenija tačka prednje strane maksile) i Pg (najisturenija tačka profila brade), do okluzalne vertikalne linije (OLP). Urađena je superpozicija snimaka (slika 3) i izmerene vrednosti unete u tabelu 1. Tabela predstavlja formulu za izračunavanje terapijskih efekata, koji se ogledaju u korekciji položaja donje vilice, položaja gornjih i donjih molara i frontalnih zuba, kao i skeletnog međuviličnog odnosa (slika 1B, 2b i 3).



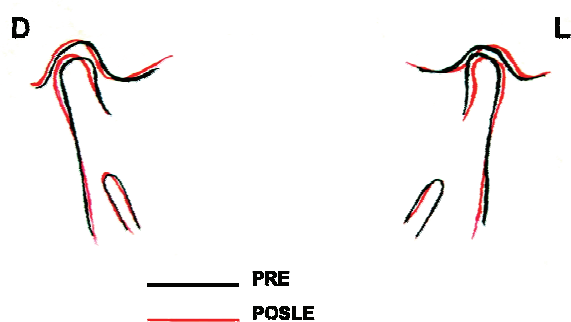
Sl. 4 – Konstrukcioni zagrižaj u vosku

diktira iznos sagitalne aktivacije (fiksirana je na gornjem molaru), klipa, koji prolazi kroz tubu i omogućava pokrete donje vilice (fiksiran je na donjem premolaru), pivota, koji su zalotovani na nosače u gornjoj i donjoj vilici i zavrtnja kojim su tube i klipovi preko pivota pričvršćeni za nosače. Herbst aparat je paran (levi i desni). Ceo sistem se drži na nosačima koji mogu biti liveni ili pravljeni od kombinacije metalnih prstenova i žice. Objedinjuju više bočnih zuba i u gornjoj i u donjoj vilici radi pojačanja uporišta (slika 5a i b).

Analizom superponiranih profilnih snimaka TMZ, pre i nakon završetka terapije Herbst aparatom (slika 6), utvrđeno je da je došlo do remodelacije fose artikularis i kondila mandibule (resorpcija prednjeg zida fose artikularis i resorpcija prednje strane kondila; sa druge strane apozicija na zadnjem zidu fose i apozicija na zadnjoj površini kondila mandibule). Ovakav nalaz uobičajen je kada je u pitanju terapija Herbst aparatom⁹⁻¹².



Sl. 5 – Herbst aparat (a i b), fiksni aparat (c i d)



Sl. 6 – Superpozicija crteža profilnih tomografskih snimaka temporomandibularnog zgloba (TMZ) (crno-pre, crveno-posle terapije)

Kod prikazane bolesnice jasno je da u izboru terapijskog sredstva za lečenje navedene nepravilnosti nije bilo adekvatno ponovo se osloniti na pokretni funkcionalni aparat, najviše zbog njenog uzrasta¹⁵. Uspešan terapijski rezultat primenjenog Herbstovog aparata proistekao je iz kombinacije skeletnih i dentoalveolarnih promena: premeštanje donje vilice unapred uz remodelaciju TMZ i distalizacija gornjih molara usloveli su dentoalveolarni odnos klase I po Angleu, korekciju incizalnog preklopa i poboljšanje izgleda mekotkivnog profila u smislu njegovog ispravljanja^{5, 6, 12, 16}.

Osnovna faza u izradi ovog aparata jeste uzimanje konstrukcionog zagrižaja u isturenom položaju donje vilice. U prikazanom slučaju, konstrukcioni zagrižaj je uzet u ta-

Tabela 1

Analiza sagitalnih skeletnih, dentoalveolarnih i okluzalnih promena pre i posle terapije

Analiza po Pancherzu	Parametri (mereni do OLP)	Pre (mm)	Posle (mm)	Posle – pre (Δ)	Korekcija (Max+ Mand)
Skeletni +	ms	56	54	+ 2	Molarni odnos 5
Dentalni +	mi	55	58	+ 3	Preklop 0
Skeletni +	is	80	84	- 4	
Dentalni +	ii	76	80	+ 4	Skeletna korek. 3
Skeletni +	ss	79	78	+ 1	
Dentalni (Molari)	Pg	79	81	+ 2	Molari 2
	ms(D)-ss(D)	-	-	+ 1	
Dentalni (Incizivi)	mi(D)-Pg(D)	-	-	+ 1	Incizivi -3
	is(D)-ss(D)	-	-	- 5	
	ii(D)-Pg(D)	-	-	+ 2	

ms – najmerijalnija tačka aproksimalne površine gornjeg prvog molara; mr – najmerijalnija tačka aproksimalne površine donjeg prvog molara; is – incizalna ivica gornjeg sekutića; ii – incizalna ivica donjeg sekutića; ss – najudaljenija tačka prednje strane maksile; Pg – najisturenija tačka profila brade.

Diskusija

U našoj ortodontskoj praksi, aktivator po Andresenu najčešće je primenjivan aparat u terapiji malokluzije klase II. Većina autora pokušavala je da prevaziđe osnovne mane aktivatora, a to su njegove dimenzije, dugo trajanje terapije (1,5 do 2 godine u proseku), smanjen prostor za jezik i otežan govor. Pošto aparat mora da se nosi minimum 16 časova dnevno, jasno je koliko teškoća zadaje bolesnicima¹³. Weiss i Eiser¹⁴ tvrde da je ovo poseban problem, ako se zna da je idealno vreme za sprovođenje terapije ovim aparatom između 8–9. i 12. godine života, kada su deca malo zainteresovana za ortodontsku terapiju, ne saraduju na pravi način i pružaju otpor nošenju ovog aparata. Poseban problem predstavlja terapija kod bolesnika koji su propustili optimalni period za korekciju (pubertetski skok rasta)³. Ova dosta brojna grupa odraslih bolesnika može se tretirati na dva načina: kamuflažom postojeće nepravilnosti, koja obično podrazumeva i primenu ekstrakcija stalnih zuba, ili ortognatskom hirurgijom (kod bolesnika kod kojih je anomalija izražena u tolikoj meri da bi kamuflažna terapija dovela do narušavanja estetskog izgleda lica). Međutim, krajem prošlog veka u ortodontsku praksu uveden je redizajniran fiksni Herbstov aparat za korekciju distalnih zagrižaja, koji može uspešno korigovati malokluzije klase II i kod odraslih osoba.

kozvanoj hiperkorekciji (donji sekutići ispred gornjih). To je i objašnjenje samog rezultata terapije u smislu korekcije sagitalnih skeletnih odnosa uz remodelaciju TMZ (Herbst efekat). Sam položaj aparata u bukalnom delu i predeli njegove fiksacije neizostavno dovode do distalizacije gornjih molara (Headgear efekat) i mezijalizacije donjih premolara i cele donje vilice. Kako se sile u donjoj vilici direktno prenose na frontalne zube, dolazi do protrudiranja donjih sekutića (tabela 1, slika 3). Nakon završetka Herbst faze terapije, fiksnim ortodontskim aparatom završena je terapija i uspostavljeni pravilni interokluzalni odnosi (slika 1B). Naime, protrudiranje gornjih sekutića i postizanje pravilnog incizalnog preklopa i stepenika, usledilo je kao posledica efekta fiksnog aparata kroz dejstvo četvrtastih čeličnih lukova i postizanja pravilnog torka frontalnih zuba.

Zaključak

Herbst aparat deluje 24 časa dnevno i u relativno kratkom vremenu terapije daje povoljne terapijske rezultate. Dentalne i skeletne promene kao rezultat terapije ovim aparatom mogu biti dobar izbor umesto terapije ortodontskom kamuflažom, adaptacije rasta pomoću pokretnih funkcionalnih aparata ili odluke za hiruršku ortognatsku terapiju.

L I T E R A T U R A

1. *Pančberž H, Zieber K, Hoyer B.* Cephalometric characteristics of Class II Division 1 and Class II Division 2 malocclusions: a comparative study in children. *Angle Orthod* 1997; 67: 111–20.
2. *Marković M, editor.* Orthodontics. Belgrade: Serbian Orthodontic Society; 1982. (Serbian)
3. *Proffit WR, Fields HW, Sarver DM.* Contemporary orthodontics. 4th ed. St. Louis, Mo: Mosby Elsevier; 2007.
4. *Ritto AK.* Fixed Functional Appliances – A Classification. *Orthodontic Cyberjournal*; 2001 [updated 2006 July] Available from: <http://www.oc-j.com/june01/rittoffa.htm>
5. *Pančberž H.* The Herbst appliance. Barcelona: Editorial Anguilar; 1995.
6. *Pančberž H.* The mechanism of Class II correction in Herbst appliance treatment. A cephalometric investigation. *Am J Orthod* 1982; 82(2): 104–13.
7. *McNamara JA Jr, Bryan FA.* Long-term mandibular adaptations to protrusive function: an experimental study in Macaca mulatta. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1987; 92(2): 98–108.
8. *Pančberž H, Michailidou C.* Temporomandibular joint growth changes in hyperdivergent and hypodivergent Herbst subjects. A long-term roentgenographic cephalometric study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004; 126(2): 153–61.
9. *Pančberž H, Fischer S.* Amount and direction of temporomandibular joint growth changes in Herbst treatment: a cephalometric long-term investigation. *Angle Orthod* 2003; 73(5): 493–501.
10. *Pančberž H, Ruff S, Thomalske-Faubert C.* Mandibular articular disk position changes during Herbst treatment: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1999; 116(2): 207–14.
11. *Paulsen HU.* Morphological changes of the TMJ condyles of 100 patients treated with the Herbst appliance in the period of puberty to adulthood: a long-term radiographic study. *Eur J Orthod* 1997; 19(6): 657–68.
12. *Ruff S, Pančberž H.* Does bite-jumping damage the TMJ? A prospective longitudinal clinical and MRI study of Herbst patients. *Angle Orthod* 2000; 70(3): 183–99.
13. *Barton S, Cook PA.* Predicting functional appliance treatment outcome in Class II malocclusions--a review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1997; 112(3): 282–6.
14. *Weiss J, Eiser H.* Psychological timing of orthodontic treatment. *Am J Orthod.* 1977; 72: 198–204.
15. *Von Bremen J, Bock N, Ruff S.* Is Herbst-multibracket appliance treatment more efficient in adolescents than in adults? *Angle Orthod* 2009; 79 (1): 173–77.
16. *Pančberž H, Ruff S.* The Herbst Appliance: Research - based updated clinical possibilities. *World J Orthod* 2000; 1(1): 17–31.

Rad primljen 9. VII 2009.



Istorijat hirurškog lečenja apendicitisa

A history of appendicitis surgical treatment

Igor Meljnikov*, Branka Radojčić*, Slobodan Grebeldinger*,
Biljana Lučić-Prostran*, Nikola Radojčić†

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, *Klinika za dečju hirurgiju, Novi Sad, Srbija; Opšta bolnica, †Služba za hirurške bolesti, Odeljenje opšte hirurgije, Sremska Mitrovica, Srbija

Ključne reči:

apendicitis; apendektomija; dijagnoza; lečenje; istorija medicine; hirurgija digestivnog sistema, procedure; laparoskopija; lečenje, ishod.

Key words:

appendicitis; appendectomy; diagnosis; therapeutics; history of medicine; digestive system surgical procedures; laparoscopy; treatment outcome.

Uvod

Akutni apendicitis jedno je od najčešćih hirurških oboljenja. Učestalost dijagnoze i modaliteti savremenog hirurškog lečenja mogu navesti na pretpostavku da je to oboljenje poznato i lečeno još od najstarijih vremena. Ipak, veći deo saznanja o akutnom apendicitisu i apendektomiji stečen je tokom prethodna dva veka. Uprkos svim naporima, lekarima je dugo trebalo da otkriju uzroke i poreklo potencijalno fatalnog stanja u desnoj ilijačnoj jami – akutne upale crvuljka.

Prvi opisi crvuljka i njegovog zapaljenja

U Hipokratovo vreme nije se znalo za postojanje crvuljka. Najraniji anatomske zapisi potiču od antičkog anatomu Galena (slika 1), a dobijeni su na osnovu disekcije majmuna

koji nemaju crvuljak. Ono što Galen nije video ili opisao nije bilo predmet interesovanja istraživača tokom srednjeg veka. Međutim, smatra se da je crvuljak bio poznat još majstorima aleksandrijske škole i naslednicima Galena i Celsusa koji su ga poistovetili sa cekumom, odnosno slepim crevom, što i danas čine laici¹.

Pisani tragovi o problematici apendiksa potiču od Leonarda da Vinčija, 1472. godine. Prvi pouzdani opis crvuljka sreće se u spisima Berengarius Carpusa, učitelja anatomije i hirurgije u Bolonji, 1522. godine. Pronašao ga je na kraju cekuma, bio je uži od najmanjeg prsta šake i dugačak oko tri inča. Dvadeset jednu godinu kasnije, Vesalius je dopunio opis crvuljka i priložio nekoliko ilustracija². Radovi Stephaneusa (1545) i Ambrose Parea (1582) (slika 2) potvrđuju postojanje terminološke konfuzije u jasnom definisanju cekuma i crvuljka. Vesalius je insistirao na nazivu slepo crevo za cr-



Sl. 1 – Claudius Galenus (129–200)



Sl. 2 – Ambroise Paré (1510–1590)

vuljak zbog njegovog slepog završetka, dok tzv. cekum ima tri otvora i komunikaciju sa ileumom, kolonom i crvuljkom. Godine 1561. Fallopius je prvi zapazio crvoliki izgled ovog organa, dok je 1579. Bauchin postavio hipotezu o ulozi crvuljka kao rezervoara za feces ploda tokom intrauterinog života. Moguće je da je on pomešao crvuljak sa divertikulom koji je opisao Meckel dvesta godina kasnije³.

Anatomi Laurentiue (1600), Vidus Vidius, Morgagni (1706), Verheyen (1710), Santorini (1724), Vosse (1749), Weitbrecht (1747), Haller (1778), Sapatier (1781) imali su različite ideje o strukturi crvuljka i kontroverze u odnosu na naziv, ulogu i položaj slepog creva. Do kraja XVIII veka veći deo anatomije crvuljka bio je skoro poznat – troslojna građa zida organa, sluzne žlezde i njihova endokrina sekrecija, građa mezoapendiksa, kao i peritonealna polja u ovom delu. U narednim decenijama, među mnogobrojnim zapisima nekoliko stanovišta bilo je posebno značajno. Godine 1847. Gerlach je opisao veo mukozne membrane koje grade valvularni mehanizam za zatvaranje otvora crvuljka, a navedena anatomska struktura dobila je po njemu naziv. Treitz je 1857. godine opisao pericekalnu jamu, dok su ovo polje peritoneuma jasno definisali Lockwood i Relleston u svojoj studiji 1891. godine. Naredne godine, Clado je fokusirao poseban interes na peritonealni nabor koji se pruža od jajnika do mezoapendiksa. Danas je ova struktura poznata kao Clado ligament⁴.

Klinički opisi stanja koji odgovaraju bolesti crvuljka i stvaranja apendikularnog apscesa potiču još od Hipokrata koji spominje „stalan bol u trbuhu usled zapaljenskog procesa u crevima“. Peter Lowe 1612. godine, citirajući Loniceriusa, zaključio je da je i „Hipokrat umro od ove bolesti“. Drevni lekari razlikovali su grčeve porekla od tankog i debelog creva. Celsus i Galen ukazali su da grčeviti bolovi u ilijačnoj jami potiču od oboljenja tankog creva, dok se bolest debelog creva manifestuje bolom ispod pupka, češće sa desne strane i ima tendenciju ponavljanja. Aretaeus (100), Oribasius, (IV vek), Avicenna Villanovanus (1300) i Fernelius (1567) neznatno su doprineli ovim opažanjima. Opisana stanja nisu smatrali značajnim sve do stvaranja velikog apscesa ili potpune crevne opstrukcije sa prisutnim sterkoralnim povraćanjem. U zapisima Ferneliusa prikazan je način lečenja proliva kod devetogodišnjeg dečaka davanjem sveže dunje, kao snažnog adstringentnog sredstva. Nakon pogoršanja stanja deteta, odsustva stolice i vetrova, ponovljene klizme nisu pomogle. Bolesnik je umro nakon dva dana, a autopsija je potvrdila potpunu ispunjenost crvuljka ostacima voća kao i perforaciju crvuljka iznad mesta opstrukcije. Začudo, čak i ovakav nalaz nije pobudio sumnju patologa da je uzrok ovakvom stanju bolest crvuljka, već se smatralo da je patomorfološki supstrat nekompetencija ileocekalne valvule³.

Opis gnojnog procesa u predelu desne ilijačne jame potiče iz 1581. godine, pri čemu je korišćen termin *peritiflitis*. Najznačajniji anatom XVIII veka, Morgagni, upotrebljavao je naziv *appendicula*. U to vreme mnogo se pisalo o zapaljenskim procesima u ileocekalnom predelu, pri čemu se verovalo da se radi o idiopatskoj bolesti vezivnog tkiva ili o primarnom zapaljenju zida cekuma (*typhlitis*, *perityphlitis*). Zapaljenje crvuljka kao posebnu kliničku sliku prvi spominje

Vallermay u Parizu. Francuz Dupuytren (1777–1835) tvrdio je da akutno zapaljenje u desnoj strani trbuha potiče od oboljenja slepog creva, a ne crvuljka. Dupuytren je upotrebljavao naziv *typhlitis* (slika 3).



Sl. 3 – Guillaume Dupuytren (1778–1835)

Dugo su rane faze akutnog apendicitisa ostale nepoznata, prvenstveno zbog izraženog hirurškog respekta prema otvaranju trbušne duplje u cilju eksploracije. Precizno mesto porekla procesa nije bilo poznato s obzirom na to da je kod letalnog ishoda obdukcija pokazivala zapaljenje čitavog predela. Francuz Parkinson izvršio je autopsiju dečaka umrlog od sepse i pronašao inflamiran i perforiran crvuljak koji je izazvao difuzni peritonitis. Na osnovu ovog kliničkog opisa Parkinson je 1812. godine dao opis fatalnog toka akutnog zapaljenja crvuljka. Petnaest godina kasnije, mladi francuski lekar Francois Melier primetio je da su se kobne abdominalne infekcije razvile iz zapaljenja crvuljka, te je predlagao njegovo uklanjanje pre perforacije i nastanka septičnih komplikacija.

Hirurško lečenje apendicitisa

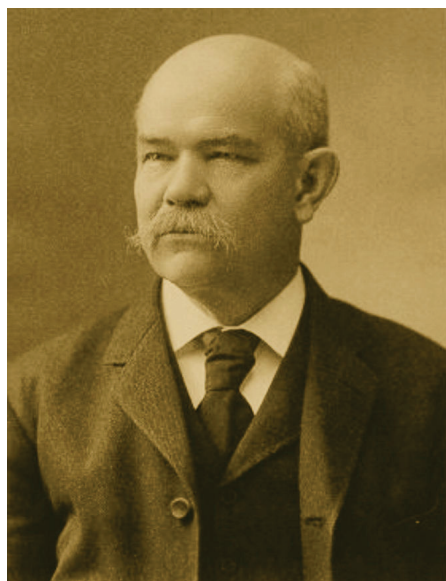
Prvu uspešnu apendektomiju izveo je slučajno, tokom operacije preponske kile sa desne strane i bez anestezije, engleski vojni hirur Claudius Amyand 1735. godine, u Bolnici Svetog Đorda u Londonu. Njegova operativna tehnika veoma je bliska današnjoj. Mestivier 1759. godine izveštava o otvaranju tiflitičnog apscesa. U isto vreme, hirurzi su započeli drenažu formiranih lokalizovanih apscesa. Jedan od pionira ove metode bio je Willard Parker iz Njujorka koji je 1827. godine uspešno drenirao apsces crvuljka i do 1868. godine izveo više ovakvih procedura².

Osamdesetih godina XIX veka jedno od aktuelnih problema u hirurgiji bilo je pitanje lečenja velikog broja bolesnika sa perforacijom crvuljka kod kojih se nije formirala apscesna kolekcija. Byrd razočarano izveštava da nije uspeo pronaći nijedno opisano uspešno izlečenje nakon laparoto-

mije i zaključuje da je medicina nemoćna u takvim situacijama. Ove reči označavaju zaključak preapendektomijske ere u kojoj je jednostavna incizija i evakuacija gnoja smatrana adekvatnim vidom hirurškog zbrinjavanja.

Na zalasku XIX veka uklanjanje crvuljka postalo je ključno pitanje u hirurgiji čime započinje moderna era hirurškog lečenja. Robert Lawson Tait 1880. godine postavio je dijagnozu zapaljenja slepog creva, hirurški ga odstranio i bolesnik je preživio. Bilo je to četiri godine pre nego što je u Nemačkoj Mikulitz, eksperimentišući na životinjama, uklanjao inflamirani crvuljak. Mikulitz je predlagao mesto laparotomijske incizije neposredno iznad crvuljka i to odmah nakon postavljanja dijagnoze, bez čekanja perforacije i afekcije okolnih struktura. Kronlein je 1884. godine izveo navedenu proceduru otvarajući trbuh po srednjoj liniji, ali je bolesnik nakon dva dana umro. Lawson Tait je ponovo uspešno izveo apendektomiju 1886. godine – iste godine kada je američki patolog Fitz spoznao da je akutni apendicitis hirurško oboljenje.

Reginald Heber Fitz (slika 4), profesor anatomije i patologije na Harvardu, SAD, na Kongresu američkih lekara 1886. godine izveštavao je o patologiji, kliničkoj slici i terapiji akutnog zapaljenja crvuljka⁵. Objavio je rad pod naslovom *“Perforating Inflammation of the Vermiform Appendix with Special Reference to Its Early Diagnosis and Treatment”* u kojem je analizirao 257 bolesnika sa perforiranim apendicitisom i 209 bolesnika sa tiflitisom i peritiflitisom. U ovoj epohalnoj studiji, Fitz je konačno razrešio konfuziju entiteta desnog donjeg kvadranta abdomena zaključujući da je apendicitis primarni izvor nastanka tiflitis i apscesa u desnoj ilijačnoj jami. Fitz je uveo termin apendicitis za zapaljenje crvuljka, a hiruršku proceduru njegovog uklanjanja nazvao apendektomija. Takođe, opisao je znake i simptome akutnog i perforiranog apendicitisa naglašavajući progresiju oboljenja od akutnog bola u trbuhu preko peritonitisa do stvaranja ilijačnog apscesa. Fitz je posebno naglasio važnost ranog prepoznavanja i blagovremenog hirurškog lečenja akutnog apendicitisa⁵.



Sl. 4 – Reginald Fitz (1843–1913)

Sands je 1887. godine uspešno primarno zatvorio perforirani crvuljak plasirajući pojedinačne šavove^{5,6}. Morton je postao prvi Amerikanac koji je postavio dijagnozu akutne upale crvuljka i hirurški ga odstranio 1867. godine⁶. Treves je 1888. godine izveo prvu „etapnu“, intervalnu operaciju kod periapendikularnog infiltrata⁶. Tait je 1889. godine po treći put izveo operaciju na crvuljku pri čemu je otvorio crvuljak u celoj njegovoj dužini, odstranio impaktirani kalkulus i plasirao drenažni tubus u lumen. Operativna tehnika utemeljena je u Americi od 1890. godine kroz klinički rad Reginalda Fitz i široko korišćena u Velikoj Britaniji.

Charles Mc Burney (slika 5) je 1894. godine opisao kliničku sliku akutnog zapaljenja crvuljka pre perforacije, precizno određujući mesto najveće bolne osetljivosti i poziciju operativnog reza⁶. On je opisao i hiruršku inciziju koja danas nosi njegovo ime i operativnu tehniku koja postaje zlatni standard za apendektomiju tokom XX i početkom XXI veka⁶.



Sl. 5 – Charles Mc Burney (1845–1913)

Od 1890. godine istorijat apendicitisa obuhvata usavršavanje dijagnostike i operativne tehnike. Krammerr 1895. godine i Lennander 1898. godine modifikovali su inciziju kao jednostavni poprečni rez kroz desni pravi mišić abdomena. Mc Burney je 1893. godine uveo jednostavnu metodu razmicanja mišićnih vlakana što je modifikovao Weir 1900. godine.

Šezdesetih godina XX veka ginekolozi su izvodili manje hirurške laparoskopske intervencije. Kurt Semm, talentovani, vispreni i ambiciozni nemački ginekolog spoznao je mogućnosti laparoskopije posebno u rešavanju ograničenja klasične otvorene hirurgije. Prvu laparoskopsku apendektomiju izveo je Kurt Semm 13.9.1981. godine u Kielu, čime započinje era moderne endoskopske hirurgije^{7,8}. Prvu laparoskopsku apendektomiju, kod devetogodišnjeg dečaka, izveo je 1989. godine Thom Lobe u Memfisu, SAD⁹. Valla i sar. 1991. godine izvestili su o velikoj seriji laparoskopskih apendektomija u dečjem uzrastu, za koju smatraju da postaje novi zlatni standardi u lečenju nejasnog bola u desnom donjem kvadrantu, posebno kod devojčica^{10,11}.

Istorijat hirurškog lečenja apendicitisa u Srbiji

Srpsko lekarsko društvo (SLD) osnovano je 1872. god. Prvi predsednik društva bio je dr Aćim Medović, a glavni inicijator i osnivač SLD, njegov prvi sekretar, pokretač časopisa „Srpski arhiv za celokupno lekarstvo“, a urednik prve knjige ovog časopisa bio je dr Vladan Đorđević (1844–1930) (slika 6). Godišnja skupština pod nazivom „Glavni sastanak“ održana je 22. jula 1872. godine^{12,13}.



Sl. 6 – Dr Vladan Đorđević (1844–1930)

Čitajući danas zapisnike sa sastanaka SLD, bez obzira da li se radi o stručnim, staleškim, zakonskim ili drugim pitanjima, zadivljeni smo pedantnošću i ozbiljnošću sa kojom su se njegovi članovi odnosili prema radu u njemu. Sastanci SLD najčešće su imali „demonstracioni“ karakter. Usmeno su referisani zanimljivi slučajevi iz prakse, a često su na sastanke dovođeni bolesnici koji su prikazivani da bi ih i drugi lekari mogli pregledati i dati svoje mišljenje. Vodile su se diskusije i pregledani preparati odstranjeni tokom operacija, kao i histološki preparati koje su pripremali sami hirurzi¹⁴.

S obzirom na širenje repertoara operacija, broj prikaza iz hirurgije bivao je sve veći. U to vreme hirurzi su radili ograničeni broj operacija, sami davali anesteziju, a svoje izveštaje redovno počinjali načinom anestezije. Prikazi su bili usmeni, a nakon diskusije odlučivalo se koji prikaz ili izveštaj treba pripremiti u vidu članka i štampati u „Srpskom arhivu za celokupno lekarstvo“¹⁵.

I na našim prostorima apendicitis se dugo tretirao kao tiflitis i peritiflitis, a tek kasnije se shvatilo da se ne radi o zapaljenju cekuma, već o zapaljenju crvuljka. Na trećem redovnom sastanku SLD održanom 24. aprila 1893. godine dr Petrović je opisao preparat creva dobijen laparotomijom kod žene primljene u Opštu državnu bolnicu u Beogradu sa zna-

cima ileusa. Intraoperativno se naišlo na opšti peritonitis i perforirani crvuljak. Sa desne strane trbuha naišlo se na veliku konvolutu creva čija je seroza bila jako injicirana, a mezenterijum zadebljan i krt. U peritonealnoj šupljini bilo je prilično fekalnih masa. Nakon ispiranja toplim 2% rastvorom borne kiseline postavljena je drenaža trbuha. Bolesnica je u roku od nekoliko sati na odeljenju umrla, a pri obdukciji je pronađen septični peritonitis¹⁶.

Dr Vojislav Subbotić, glavni hirurg Opšte državne bolnice u Beogradu, na trećem redovnom sastanku SLD održanom 11. marta 1900. godine prikazao je slučaj četrnaestogodišnje devojčice primljene u bolnicu zbog bolova u truhu, mučnine, povraćanja i povišene temperature. Zbog jasne kliničke slike opšteg peritonitisa, devojčica je operisana, pri čemu je nađeno mnogo žutog žitkog gnoja u truhu, dok su creva bila obavijena eksudativnim membranama. *Processus vermiformis* je reseciran, a nakon detaljne toalete postavljen je dren u truh. Bolesnica je sutradan umrla¹⁷. Na XVIII redovnom sastanku SLD održanom 8.12.1901 godine dr Subbotić prikazao je slučaj jednog noćnog stražara koji je lečen zbog recidivirajućeg apendicitisa. Pri pregledu je nađen tumor nad donjom četvrtinom desne Pupartove veze koji je bio posledica apendicitisa. *Processus vermiformis* je reseciran i bolesnik je izlečen¹⁸.

U pregledu strane štampe „Srpski arhiv za celokupno lekarstvo“ 1902. godine objavio je prevod uvodnog predavanja koje je prof. dr Dieulafoy, održao u Medicinskoj akademiji u Parizu. Rad pod nazivom „Očekivati sa operisanjem da se apendicitis *oladi* znači izložiti bolesnika smrti“ detaljno analizira ulogu intoksikacije kod smrtnog ishoda obolelih od apendicitisa, naglašavajući pri tome važnost pravovremene operacije. Dieulafoy, vodeći francuski internista tog vremena, bio je vatreni pobornik ideje da je apendicitis hirurška bolest^{19,20}.

Promene u poimanju suštine oboljenja zapažene su na XIV redovnom sastanku SLD održanom 5. oktobra 1902. godine na kojem je dr Subbotić referisao o bolesniku starom 23 godine sa peritiflitisom. Pristupom kroz desni pararektalni rez naišlo se na veću količinu gnoja u truhu, dok je cekum bio visoko položen. Dr Subbotić beleži: „Crvuljak je bio 11 cm dug, debeo kao mali prst, krt, obložen gnojivom pseudomembranom, u bazalnoj svojoj polovini gangrenozan i perforiran. Gangrena se prostirala i na okolni odsek samog cekuma u opsegu jednog dinara srebra. Pošto je cekum Doyenovim klještam osiguran, ekscidirana je cela gangrenozna partija cekuma sa apendiksom, te je cekum ušiven u zdravo. Adhezija nije bilo oko apendiksa. Postojao je dakle gangrenozni apendicitis sa perforacijom i opštim peritonitisom. Truh je ispran sa više litara toplog fiziološkog rastvora, a rana ostavljena sasvim otvorena, pošto je kavum dreniran jodoformskom gazom i drenažnim cevima. Bolesnik je potpuno ozdravio od ove teške bolesti“²¹.

Na Glavnom godišnjem skupu Srpskog lekarskog društva održanog 30. januara 1903. godine dr Subbotić prikazao je „jednog 23 godine starog bolesnika izlečenog operativnim putem od gangrenoznog apendicitisa sa perforacijom i opštim peritonitisom“²². Na VI redovnom sastanku SLD održanom 26. aprila 1903. godine pokazao je preparat apendicitisa sa hidropsom procesusa vermiformisa koji je izvađen je-

dnom mladom čoveku koji je bolovao od recidivantnog apendicitisa. Na preparatu se lepo video cističan prostor u perifernoj polovini procesusa vermiformisa koji je ograničen veoma zadebljalim zidovima apendiksa. Sadržaj je bio bistar²³.

Prvi kongres srpskih lekara i prirodnjaka održan je „pod najvišom zaštitom njegovog veličanstva Kralja Petra I“, od 5 do 7. septembra 1904. godine. Dr Subbotić je 6.9.1904. godine izneo referat „Prilog patologiji apendicitisa“, gde je opisana patogeneza i razvoj mehaničkog ileusa kod dvadesetogodišnjeg mladića koji je u desetoj godini bolovao od apendicitisa. Zbog sumnje na crevnu opstrukciju mladić je operisan pri čemu se intraoperativno naišlo na „kao gušćije pero debelu, fibroznu vrpцу, koja se pružala od cekuma blizu apendiksa sa jedne strane, pa do donjeg kraja korena mezenterijuma tankog creva sa druge strane. Ispod ove vrpce bila se provukla jedna vijuga tankog creva koja je bila priklještena. Pošto sam tu vrpцу presekao, bio je tim otklonjen uzrok ileusa. Apendiks je bio mali, tvrd, žilav, njegov mezenterijum fibrozna, ukovrdžan. Apendiks sam amputirao; duvarovi su mu bili zadebljani, žilavi; na njegovoj sluzokoži više brazgotina...“. Bolesnik je ubrzo ozdravio. Dr Subbotić je bio mišljenja da je postojala uzročna veza između mehaničkog ileusa i apendicitisa od pre deset godina. Istom prilikom, Subbotić je izvestio i o bolesniku sa retkom komplikacijom apendicitisa – apscesom desne ilijačne jame koji se proširio na desni zglobov kuka. Periartikularni apsces je operativno otvoren te se nakon resekcije glavice butne kosti utvrdilo da je acetabulum perforiran. Dr Subbotić je naglasio da se „kroz nepravilni otvor u acetabulumu mogao turiti mali prst u unutrašnjost male karlice, gde je postojala povećana šupljina, ograničena čvrstim, žilavim duvarovima, koja se protezala prema cekumu“. Bolesnik je kasnije podlegao^{24,25}.

„Srpski arhiv za celokupno lekarstvo“ u pregledu strane štampe 1905. godine objavio je rad dr Leuenstein o zaključcima koji su izvedeni iz kliničkih simptoma odnosno patološkog stanja apendiksa i trbušne duplje²⁶. Konačno, 1906. godine, u istom časopisu biva objavljen originalni rad dr Pantovića „Najnovije gledište na apendicitis“. U radu su detaljno opisani anatomija i histologija crvuljka, etiopatogeneza, klinička slika i progresija oboljenja. Poseban naglasak stavljen je na različite stavove i dileme o načinu lečenja, pri čemu apendicitis ostaje sporno pitanje između hirurga i internista „jer po svojoj prirodi stoji na granici dve discipline, te bi svako hteo da ga prisvoji u svoj naučni domen“. Što se

tiče operativne terapije, dr Pantović je analizirao dva suprotna pravca i mišljenja. Na jednoj strani su ultraradikali, a na drugoj oportunisti. U pogledu radikalizma napred idu američki hirurzi i internisti, a deviza je da svaki apendicitis čim se konstatuje, bez ikakvih daljih obzira, treba odmah operisati (Mc Burney, Murphy, Beck). Francuzima pripada slava da su oni bili prvi koji su apendicitis kao zasebnu bolest proučili i operisali, a i hiruršku terapiju apendicitisa zaveli. U Nemačkoj, vodeće je bilo mišljenje Sonnenburga koji je bio za operisanje „u intervalu“, tj. u vremenu kada akutnih simptoma nema, a treba odmah operisati samo u slučajevima gde je život u opasnosti. Stavovi ondašnjih hirurga bili su operacija „u intervalu“, dok tek „u poslednje vreme prim dr Zahradnjicki daje preimućstvo ranoj operaciji i sa operacijom apendicitisa po tom principu veoma je zadovoljan“²⁷.

Sanitetski kapetan dr Petar Nikolić objavio je u „Srpskom arhivu za celokupno lekarstvo“ 1906. godine opsežnu studiju „Peritiflitis sa modernog gledišta – najzgodniji momenat za njegovo operisanje“. Posebno je istakao da su stavovi dva naša najpriznatija operatora, dr Subbotića i pukovnika dr Sondermajera u skladu sa zaključcima koje je Korte izneo na 35. kongresu nemačkih hirurga u Berlinu. I oni su podržavali opciju rane operacije, a do tog zaključka su došli na osnovu ličnog iskustva i rezultata u svojoj dugogodišnjoj praksi. Pantović je dao smernice modalitetu lečenja ovog oboljenja: „rano operisanje akutnog peritiflitis (po mogućstvu u prva dva dana), rano otvaranje formiranog apscesa bez obligatnog uklanjanja crvuljka, dok je kod Douglasovog apscesa korisno otvaranje i dreniranje *per rectum et vaginam*. U akutnom stadijumu bolesti ne smeju se davati sredstva za čišćenje creva. Operaciju „u intervalu“ treba vršiti tek nakon nestanka svih lokalnih i opštih simptoma. U akutnom stadijumu rana se drenira i samo delimično zašije, dok se u intervalnoj operaciji šije egzaktno u etaže. Kod difuznog peritonitisa otvoriti trbuh na dugačko i široko sa suprotnim otvorima, dreniranje tamponovanje u svim pravcima...“^{28,29}.

Zaključak

Laboratorijska, radiološka i ultrasonografska dijagnostika oboljenja crvuljka usavršava se i dalje. Danas postoje mnogobrojni scoring sistemi koji olakšavaju postavljanje precizne dijagnoze. Međutim, osnovni principi klasične operativne tehnike i dalje su aktuelni.

L I T E R A T U R A

1. Seal A. Appendicitis: a historical review. *Can J Surg* 1981; 24(4): 427–33.
2. Grebeldinger S. Ultrasonografska dijagnostika akutnog apendicitisa. *Medicinski Pregled* 1996. p. 11–2.
3. Williams GR. Presidential Address: a history of appendicitis. With anecdotes illustrating its importance. *Ann Surg* 1983; 197(5): 495–506.
4. Berry J Jr, Malt RA. Appendicitis near its centenary. *Ann Surg* 1984; 200(5): 567–75.
5. Fitz RH. Perforating inflammation of the vermiform appendix: with special reference to its early diagnosis and treatment. *Am J Med Sci* 1886; 92: 321–46.
6. McBurney C. Experience with early operative interference in cases of disease of the vermiform appendix. *NY Med J* 1889; 50: 676–84.
7. Semm K. Endoscopic appendectomy. *Endoscopy* 1983; 15(2): 59–64.
8. Litynski GS. Kurt Semm and the fight against skepticism: endoscopic hemostasis, laparoscopic appendectomy, and Semm's impact on the "laparoscopic revolution". *JLS* 1998; 2(3): 309–13.
9. Lobe T. Endoscopic pediatric surgery. A decade of experience. *Cir Pediatr* 2002; 15(3): 90. (Spanish)

10. *Mishra RK*. Minimal Access Surgery. Laparoscopy Hospital. [serial online] 2001. Available from: www.laparoscopyhospital.com/history_of_laparoscopy.htm
11. *Grebeldinger S*. Ultrasonographic diagnosis of acute appendicitis. *Med Pregl* 1996; 49(11–12): 487–91. (Croatian)
12. *Čolović R*. Surgical practice of Dr. Vladan Djordjević. *Srp Arh Celok Lek* 2008; 7–8: 435–40. (Serbian)
13. *Čolović R*. Contributions of Dr. Vladan Djordjević to experts meetings of the Serbian Medical Society. *Srp Arh Celok Lek* 2007; 11–12: 689–95. (Serbian)
14. *Dorđević S*. A view in the history of foundation and development of the Serbian Medical Society, Belgrade and its journal the Serbian Archives for the Whole Medicine 1872–1972. *Srp Arh Cel Lek* 1972; 100: 4–5. (Serbian)
15. *Dorđević S*. Foundation of the Serbian Medical Society, Belgrade and forming its journal the Serbian Archives for the Whole Medicine in 1872. *Srp Arh Celok Lek* 2005; 1–2: 91–100. (Serbian)
16. Proceedings of the 3rd regular meeting of the Serbian Medical Society held on April 24, 1893. *Srp Arh Celok Lek* 1896; 11: 386–7. (Serbian)
17. Proceedings of the 3rd regular meeting of the Serbian Medical Society held on March 11, 1900. *Srp Arh Celok Lek* 1900; 6: 330–1. (Serbian)
18. Proceedings of the 8th regular meeting of the Serbian Medical Society held on, December 8, 1901. *Srp Arh Celok Lek* 1902; 1: 24. (Serbian)
19. *Dienlajfoj M*. Expecting appendicitis to turn cold by surgical operation means to expose a patient to death. Volume I. *Srp Arh Celok Lek* 1902; 8: 326–30. (Serbian)
20. *Dienlajfoj M*. Expecting appendicitis to turn cold by surgical operation means to expose a patient to death. Volume II. *Srp Arh Celok Lek* 1902; 9: 377–80. (Serbian)
21. Proceedings of the 14th regular meeting of the Serbian Medical Society held on October 5, 1902. *Srp Arh Celok Lek* 1902; 12: 530–1. (Serbian)
22. Proceeding of the General Annual Assembly the Serbian Medical Society. *Srp Arh Celok Lek* 1903; 4: 169. (Serbian)
23. Proceedings of the 6th regular meeting of the Serbian Medical Society held on April 26, 1903. *Srp Arh Celok Lek* 1903; 8: 357–8. (Serbian)
24. *Subbotić V*. Contribution to the pathology of appendicitis. *Srp Arh Celok Lek* 1904; 11: 479–80. (Serbian)
25. *Pavlović B*. Memories of the 1st Congress of the Serbian medical doctors and naturalists on the 100th Anniversary. *Srp Arh Celok Lek* 2004; 11–12: 463–8. (Serbian)
26. *Kojen L*. A review of foreign journals: Lauenstein. What could be concluded on clinical symptoms of appendicitis, that is pathological condition of appendicitis and abdominal cavity. *Srp Arh Celok Lek* 1905; 5: 239–42. (Serbian)
27. *Pantović S*. Most recent approaches to appendicitis. *Srp Arh Celok Lek* 1906; 4: 153–67. (Serbian)
28. *Nikolić P*. Peritüflitis sa modernog gledišta-najzgodniji momenat za njegovo operisanje (deo prvi). *Srp Arh Celok Lek* 1906; 9: 372–88. (Serbian)
29. *Nikolić P*. Peritüflitis sa modernog gledišta-najzgodniji momenat za njegovo operisanje (deo drugi). *Srp Arh Celok Lek* 1906; 10: 413–29. (Serbian)

Rad primljen 15. I 2009.



Malo poznate interakcije – interakcije mineralnih ulja i lekova sa lateksom

Poorly-known interactions – interactions of mineral oils and drugs with latex

Lateks je mlečnobeli, žitki, lepljivi biljni sok koji luče neke tropske biljke (npr. *Hevea brasiliensis*, *Euphorbia esula* i dr) sa obrezanih površina. Koaguliše na vazduhu u vidu globula koji su glavni izvor za dobijanje gume, gutaperke, gvajula, čikla i balate. Pored prirodnog lateksa, danas se mnogo više koristi sintetski, koji se dobija polimerizacijom polistirena i polivinil-hlorida. I dan-danas prirodni lateks koristi se za preko 50 000 proizvoda: od guma za spejs šatl i hirurških i drugih zaštitnih rukavica do kontraceptivnih pomagala.

Kondom je tanki i veoma fleksibilni mali cilindar napravljen od lateksa (95% svetske proizvodnje kondoma) ili poliuretana. Jedan od beočuga svakog programa tzv. „sigurnog seksa“ je pravilna upotreba kondoma (muškog ili ženskog), koji sprečava neplaniranu trudnoću i prenošenje seksualno transmisivnih bolesti (AIDS, sifilis, gonoreja, herpes genitalis, infekcije sa hlamidijom, itd.). Svaki prodati kondom prethodno se elektronski testira na defekte uključujući prisustvo mikroskopskih defekata (otvora) ili površina sa tanjim zidom. U Evropi kvalitet kondoma za muškarce reguliše ISO (*International Organization for Standardization*) standard 4 074 ¹. U Americi *Food and Drug Administration* (FDA) testira kondome metodom slučajnog uzorka tako što se u njih sipa 300 mL vode. U slučaju da na hiljadu kondoma četiri ne izdrže toliku količinu vode, uništava se cela serija. Sigurnost koju predstavlja pravilna primena kondoma bazirana je, pre svega, na mehaničkoj zaštiti koju čini lateks membrana kao jeftina i sigurna reverzibilna metoda. Opšte prihvaćen stav je da kondomi omogućuju sigurnu zaštitu od seksualno transmisivnih bolesti i da sprečavaju neželjenu trudnoću. Ipak, u literaturi se nalaze različiti podaci koji ukazuju da kondomi nisu 100% sigurni. Pucanje kondoma registruje se kod: 12,9% slučajeva pri vaginalnoj primeni ²⁻⁵! Smatra se da je pucanje kondoma glavni razlog njihove kontraceptivne insuficijencije (kod 2% godišnje kod parova koji ih stalno koriste) ⁶. Pri analnoj primeni utvrđeno je da je učestalost pucanja 3% za analne kondome, a za vaginalne kondome 9% ⁷.

Malo je poznata činjenica da brojne hemijske materije i lekovi mogu imati štetne efekte na zaštitnu ulogu lateks barijere. Materije koje najčešće dolaze u kontakt sa latek-

som su proizvodi za ličnu higijenu, spermicidi, lekovi za lečenje vaginalnih infekcija, lekovi za zakiseljavanje mokraće i lubrikanti za ličnu upotrebu. Za vreme seksualnog odnosa bilo koji dermatološki proizvod primenjen u genitalnom predelu oba pola može ispoljiti štetno delovanje na lateks.

O štetnom efektu mineralnih i biljnih ulja na kondome od lateksa zna se od 1988. godine. Utvrđeno je da bebi ulje, losion za telo, petrolejski gel i kukuruzno ulje prouzrokuju značajno smanjenje otpornosti na istezanje, razvlačenje u miru, pritisak istezanja (*burst pressure*) i zapreminu istezanja (*burst volume*), a da lubrikanti koji su bazirani na prisustvu vode ne utiču štetno na fizičke osobine kondoma ⁸. Dovoljno je svega 60 sekundi da mineralno ulje, čest sastojak losiona za ruke i drugih lubrikanata koji se koriste za seksualni odnos, ošteti lateks i da čak za približno 90% smanji jačinu kondoma (mereno kao zapremina istezanja) ⁹. Na taj način nastaju oštećenja kondoma koja mogu omogućiti prolazak spermatozoida ili mikroorganizama ⁹. Utvrđeno je da ne postoji nastanak oštećenja lateksa ni posle pet minuta od kontakta sa glicerolom (čestim sastojkom losiona za ruke i ličnih lubrikanata) ili sa tečnim nonoksinolom-9 (najčešće primenjivanim spermicidom) ⁹.

Postoji svega nekoliko istraživanja o interakcijama lekova sa lateksom ¹⁰⁻¹⁴. Tako, na primer, ekspozicija lateksa mikonazol-nitratu u obliku krema 20 mg/g ne utiče na izduživanje kondoma. Međutim, ekspozicija lateksa mikonazol-nitratu u *in vitro* uslovima u dozi od 400 mg i 1 200 mg izaziva izduženje kondoma za 20% i snižavanje pritiska istezanja i zapremine istezanja za 35–44% ¹². Utvrđeno je da ekspozicija kondoma bebi ulju u trajanju od svega 11 sekundi izaziva snižavanje srednjeg vremena istezanja (*mean burst time*) ¹⁴.

Iako je prošla 21 godina od saznanja da mineralna i biljna ulja štetno deluju na kondome ⁸, veoma mali broj zdravstvenih profesionalaca, a samim tim i manji deo stanovništva upoznat je sa tom činjenicom ⁸. Opasnost koja proističe iz te interakcije potencira i činjenica da komercijalne formulacije imidazolskih fungicida koji se primenjuju za lečenje vaginalnih infekcija, takođe prouzrokuju i oštećenje lateksa. Interesantno je da se u uputstvu za upotrebu kondoma od lateksa

i u informaciji o antimikoticima za lokalnu upotrebu ne nalazi upozorenje o mogućoj pojavi te interakcije koja može imati negativne posledice (nastanak neplanirane trudnoće i prenošenje seksualnih transmisivnih bolesti).

Prema tome, ne preporučuje se seksualni odnos sa mehaničkom zaštitom od lateksa u slučaju da nije prošlo najmanje tri dana od prestanka unošenja vaginalnih globula, ovula,

supozitorija ili vaginaleta. Takođe, mora se voditi računa da kondomi i hirurške rukavice napravljene od lateksa ne dođu u kontakt sa mineralnim ili biljnim uljima, jer se na taj način stepen zaštite koji oni omogućuju značajno smanjuje odnosno gubi. U slučaju da to nije moguće, preporučuje se primena kondoma od poliuretana, a medicinskih rukavica od vinilne ili nitrilne gume.

L I T E R A T U R A

1. Natural latex rubber condoms. Requirements and test methods. ISO 4074: 2002.
2. Valappil T, Kelaghan J, Macaluso M, Artz L, Austin H, Fleenor ME, et al. Female condom and male condom failure among women at high risk of sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis* 2005; 32(1): 35–43.
3. Messiah A, Dart T, Spencer BE, Warszawski J. Condom breakage and slippage during heterosexual intercourse: a French national survey. French National Survey on Sexual Behavior Group (ACSF). *Am J Public Health* 1997; 87(3): 421–4.
4. Richters J, Donovan B, Gerofi J, Watson L. Low condom breakage rate in commercial sex. *Lancet* 1988; 2(8626–7): 1487–8.
5. Russell-Brown P, Piedrabita C, Foldes R, Steiner M, Townsend J. Comparison of condom breakage during human use with performance in laboratory testing. *Contraception* 1992; 45(5): 429–37.
6. Hatcher RA, Trussell JA, Stewart F, editors. *Contraceptive Technology*. 18th ed. New York: Ardent Media; 2004.
7. van Griensven GJ, de Vroome EM, Tielman RA, Coutinho RA. Failure rate of condoms during anogenital intercourse in homosexual men. *Genitourin Med* 1988; 64(5): 344–6.
8. White N, Taylor K, Lyszkowski A, Tullett J, Morris C. Dangers of lubricants used with condoms. *Nature* 1988; 335(6185): 19.
9. Voeller B, Coulson AH, Bernstein GS, Nakamura RM. Mineral oil lubricants cause rapid deterioration of latex condoms. *Contraception* 1989; 39(1): 95–102.
10. Walters CJ, Tucker IG. Effect of vaginal antifungals on tensile strength of condoms. *New Zealand Pharmacy* 1994. p. 28–30.
11. Bernstein GS, Campeau JD, Nakamura RM. Effect of vaginal therapeutic products on physical properties of latex condoms. *J Obstet Gynaecol* 1994; 14 Suppl 2: S139–40.
12. Meyboom RH, Havinga JS, Lastdrager CJ, de Koning GH. Damage to condoms caused by vaginally administered drug. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995; 139(31): 1602–5. (Dutch)
13. Travers P, Adhikari P, Boswell B. The effects of excipients in Nilstat vaginal antifungals on the tensile properties of latex rubber. *TGA Laboratory Information Bulletin* 1996; 7: 27–32.
14. Rosen AD, Rosen T. Study of condom integrity after brief exposure to over-the-counter vaginal preparations. *South Med J* 1999; 92(3): 305–7.

doc. dr Zoran Bojanić, dr Novica Z. Bojanić

Institut za farmakologiju i toksikologiju

Medicinski fakultet Niš, Braće Taskovića 81, 18 000 Niš, Srbija

dr Nebojša Djenić

Institut za patološku fiziologiju

Medicinski fakultet Niš, Braće Taskovića 81, 18 000 Niš, Srbija

dr Vladmila V. Bojanić

Institut za patološku fiziologiju

Medicinski fakultet Niš, Braće Taskovića 81, 18 000 Niš, Srbija

UPUTSTVO AUTORIMA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Priprema rada

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

1. Naslovna strana

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

b) Ispisuju se puna imena i prezimena autora.

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

2. Apstrakt i ključne reči

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

3. Tekst članka

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

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

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

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

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

Literatura

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

Primeri oblika referenci:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Preparation of manuscript

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

1. Title page

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

2. Abstract and key words

The second page should carry a structured abstract with the title for original articles, 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, Efiniska-Mladenovska O, Arsov T, Strezova A, et al. Influence of the elevated ambient temperature on immunoglobulin G and immunoglobulin G subclasses in sera of Wistar rats. *Vojnosanit Pregl* 2003; 60(6): 657–612.

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

Blinder MA. Anemia and Transfusion Therapy. In: *Ahya NS, Flood K, Paranjothi S, editors.* The Washington Manual of Medical Therapeutics, 30th edition. Boston: 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
vmmaini1@eunet.yu
vmmaini2@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
vmmaini1@eunet.yu
vmmaini2@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 _____

