

ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

Часопис лекара и фармацеутика Војске Србије

Military Medical and Pharmaceutical Journal of Serbia



Vojnosanitetski pregled

Vojnosanit Pregl 2009; November vol. 66 (No. 11): pp. 857-940.



ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

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

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

ИЗДАВАЧ

Управа за здравство Сектора за материјалне ресурсе МО Србије

ИЗДАВАЧКИ САВЕТ

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

УРЕЂИВАЧКИ САВЕТ

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

МЕЂУНАРОДНИ УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

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

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

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

Уредници:

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

Технички секретар уређивачког одбора
др Маја Марковић

РЕДАКЦИЈА

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

Технички уредник: Милан Перовановић

Редактор за српски и енглески језик:

Драгана Мучибабић, проф.

Коректор: Љиљана Николић

Компјутерско-графичка обрада:

Светлана Стајић, Весна Тотић, Јелена Васил



Адреса редакције: Војномедицинска академија, Институт за научне информације, Црнобравска 17, поштански фах 33–55, 11040 Београд, Србија. Телефони: главни и одговорни уредник 3609 311, технички секретар 3608 943, редакција 3609 902 и 3609 179, претплата 3608 997. Факс 2669 689. E-mail: vmainil@EUnet.yu (главни и одговорни уредник) и vmavsp@hotmail.com (редакција).

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

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

VOJNOSANITETSKI PREGLED

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

PUBLISHER

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

PUBLISHER'S ADVISORY BOARD

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

EDITOR'S ADVISORY BOARD

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

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

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

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Prof. **Silva Dobrić**, BPharm, PhD

Co-editors:

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

Editorial staff

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

Technical editor

Milan Perovanović

Proofreading

Ljiljana Nikolić

Technical editing

Svetlana Stajić, Vesna Totić, Jelena Vasilj



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

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

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



SADRŽAJ / CONTENTS

UVODNIK / EDITORIAL

Zvonko Magić

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009

Nobelova nagrada za fiziologiju ili medicinu 2009. godine 861

ORIGINALNI ČLANCI / ORIGINAL ARTICLES

Doronjski Aleksandra, Stojanović Vesna, Spasojević Slobodan, Kovačević Branka, Pavlović Vesna, Nikolić Marko, Savić Radojica

Akutna bubrežna insuficijencija kod prevremeno rođene novorođenčadi

Acute renal failure in premature neonates 863

Milena Ilić, Ljiljana Marković-Denić

Nosocomial infections prevalence study in a Serbian university hospital

Studija prevalencije bolničkih infekcija u jednoj univerzitetskoj bolnici u Republici Srbiji 868

Marina Petrović, Ilija Tomić, Dragana Jovanović

Faktori rizika od pojave metastaza u mozgu kod lokalno odmaklog nemikrocelularnog karcinoma pluća nakon završene hemio-zračne terapije

Risk factors for brain metastases after definitive chemoradiation for locally advanced non-small cell lung cancer 876

Aleksandra M. Simović, Jasmina Knežević, Zoran Igrutinović, Nadežda Stojanović, Sanja Kocić

Srčani troponin kao biohemijski pokazatelj perinatalne asfiksije i hipoksičke lezije miokarda

Cardiac troponin as biochemical marker of perinatal asphyxia and hypoxic myocardial injury 881

Tatjana Potpara, Miodrag Grujić, Bosiljka Vujisić-Tešić, Miodrag Ostojić, Marija Polovina, Aleksandra Arandjelović, Nebojša Mujović

Povezanost oblika atrijalne fibrilacije sa pojavom tromboembolijskih komplikacija

Relationship between the type of atrial fibrillation and thromboembolic events 887

Olivera Tričković-Janjić, Tatjana Cvetković, Mirjana Apostolović, Draginja Kojović, Ljiljana Kstadinović, Marija Igić, Dušan Šurdilović

Analiza aktivnosti enzima i nivoa malondialdehida u pljuvački dece sa gingivitisom

Analysis of enzyme activity and the level of malondialdehyde in the saliva of children with gingivitis 892

SEMINAR PRAKTIČNOG LEKARA / PRACTICAL ADVICE FOR PHYSICIANS

Dejan Petrović, Vladimir Miloradović, Mileta Poskurica, Biljana Stojimirović

Dijagnostika i lečenje ishemijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi

Diagnostics and treatment of ischemic heart disease in hemodialysis patients 897

KAZUISTIKA / CASE REPORTS

Milan R. Radovanović, Goran M. Miletić, Mirjana S. Radovanović

Uspešno lečenje polimedikamentnog trovanja metoprololom, diltiazemom i cilazaprilom
Successful treatment of polymedicamentous poisoning with metoprolol, diltiazem and cilazapril..... 904

*Miloš Z. Milosavljević, Slobodanka Lj. Mitrović, Miroslav Vujadinović, Ljubiša Aćimović,
Stanko A. Mrvić, Slobodan S. Milisavljević*

Giant dumbbell tumor of the posterior mediastinum
Džinovski *dumbbell* tumor zadnjeg medijastinuma 909

Julija Radojičić, Tatjana Tanić, Zorica Blažej

Priprema palatinalnog RB opturatora kod bebe sa izolovanim rascepom nepca
Application of palatal RB obturator in babies with isolated palatal cleft..... 914

*Mirjana Krotin, Miljko Ristić, Marija Zdravković, Danica Popović-Lisulov, Jovica Saponjski,
Svetomir Putnik*

Large saphenous venous graft aneurysm mimicking atypical mediastinal mass
Velika aneurizma safenskog venskog grafta kao atipična medijastinalna masa 920

Djordje M. Čulafić, Nebojša S. Lekić, Mirko D. Kerkez, Dragana D. Mijač

Liver actinomycosis mimicking liver tumour
Aktinomikoza koja imitira tumor jetre 924

*Branislav Stefanović, Branislava Stefanović, Srdjan Mijatović, Dejan Radenković, Nada Popović,
Ana Šijački, Vesna Lačković*

Use of recombinant factor VIIa in the treatment of massive retroperitoneal bleeding due to severe necrotizing pancreatitis
Primena rekombinantnog faktora VIIa u lečenju masivnog retroperitonealnog krvarenja izazvanog teškim nekrotičnim pankreatitisom 928

PISMA UREDNIKU / LETTERS TO THE EDITOR

Dragana Cvetković

In the light of evolution
U svetlu evolucije 933

PRIKAZ KNJIGE / BOOK REVIEW 935

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS 937



Ovogodišnji dobitnici Nobelove nagrade za fiziologiju ili medicinu (s leva nadesno): Elizabeth Blackburn (USA), Carol W. Greider (USA) i Jack W. Szostak (USA). Nagradeni su za otkriće zaštitnog delovanja telomera i enzima telomeraze na hromozome.

The winners of the Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009 (from left to right): Elizabeth Blackburn (USA), Carol W. Greider (USA) i Jack W. Szostak (USA). They are awarded for the discovery of how chromosomes are protected by telomeres and the enzyme telomerase.



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009

Nobelova nagrada za fiziologiju ili medicinu 2009. godine

Zvonko Magić

Military Medical Academy, Institute for Medical Research, Belgrade, Serbia

In a long history of the Nobel Prize, this is the first time it has been awarded to more than one woman for sciences. This year Elizabeth H. Blackburn (University of California, San Francisco), Carol W. Greider (Johns Hopkins University School of Medicine in Baltimore) and Jack W. Szostak (Massachusetts General Hospital in Boston and Howard Hughes Medical Institute) has been granted with this year's honor for their research in telomeres.

The story of telomere is the old one, i.e. practically after resolving the secret of DNA and chromosomes, a puzzle about finishing DNA replication without shortening the ends of chromosomes has been left unsolved. The term *telomere*, coined by Hermann Muller, comes from the Greek for "end" (telos) and "part" (meros) referring to the ends of linear eukaryotic chromosomes marking their termination. But it was clear that telomeres, beside being the "end" of chromosomes, must also have some other functions. Telomeres prevent a chromosomal end from acting like sticky ends of broken chromosomes; prevent degradation of chromosomal ends by exonucleases and allow chromosomal ends to be properly replicated. Most telomeres are the repetitions of the sequences of five to eight bases. In humans, the telomeric sequence is TTAGGG, repeated 300 to 5000 times at the end of each chromosome. This is a highly conserved sequence found in other eukaryotes.

The replication of linear DNA molecule goes in two directions 5'-3' and 3'-5'. The 3'-5' strand can be replicated to the end, while 5'-3' strand is replicated with RNA primers that are then degraded, leaving a short gap on the progeny strand, thus producing an incomplete terminus. This implies the existence of a unique mechanism for the replication of telomeres.

Telomeric sequences are added *de novo* without DNA template by an enzyme called telomerase, discovered by E. Blackburn and C. Greider. This discovery appeared after E.

Blackburn and J. Szostak (1982) added telomeres from another species into yeast cells. After a certain time, yeast telomeric sequence was added to the ends of foreign chromosome meaning that a previously unrecognized fundamental mechanism was involved as the result of the activity of the enzyme, later named telomerase. When E. Blackburn and colleagues isolated telomerase, they discovered that a segment of RNA is an integral part of the enzyme. Finding that the sequence of RNA has a region that is complementary to the telomere sequence they concluded that telomerase uses its RNA as a template for adding telomeric repeats to the ends of chromosomes, acting as a reverse transcriptase to polymerize DNA.

In different single cell organisms, telomerase is active, keeping an appropriate length of chromosomes' ends enabling these cells to divide potentially forever. On the contrary, in most cells of higher organisms, telomerase is not active. It results in the shortage of chromosomes ends after each cell division. When telomere reaches a certain length, the cells no longer divide. However, if telomerase becomes active, a signal is conveyed to keep cells dividing, which can lead to cancerous growth. This offers a possibility of clinical application, meaning that if telomerase can be deactivated in tumor cells, the cells might stop dividing or die leading to the elimination of cancer. It has been shown that telomere have important functions in a delay of ageing, stem cell cycle, and are connected with some inherited diseases.

All these information about important role of telomere in the process of cell division and senescence inspired researchers to start examination in clinical use of telomere inhibitors in cancer treatment. In spite of a bulk of knowledge about telomere and telomerase, however, it is clear that we are at the very beginning of developing new therapies for cancer treatment.

Za život možemo da učinimo više

Prilinda

Tulip

Gluformin

Erynorm



Život, čak i uz bolesti srca može da bude kvalitetan i ispunjen život. Preduslov za to je da se pacijent upozna sa terpijom alii da promeni životne navike, ritam života, prihvatiti savete lekara i prati sve promene u svom organizmu kako bi na vreme prepoznao znake upozorenja koje mu telo šalje.

Hemofarmcardiologica objedinjuje preparate iz farmakološke grupe namenjene tretmanu bolesti kardiovaskularnog sistema i tako olakšava odluku lekara i farmaceuta pri izboru kvalitetne farmakoekonomične terapije.





Akutna bubrežna insuficijencija kod prevremeno rođene novorođenčadi

Acute renal failure in premature neonates

Doronjski Aleksandra, Stojanović Vesna, Spasojević Slobodan, Kovačević Branka, Pavlović Vesna, Nikolić Marko, Savić Radojica

Institut za decu i omladinu Vojvodine, Pedijatrijska klinika, Odeljenje intenzivne nege, Novi Sad, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Hemodinamski stres prevremeno rođenog novorođenčeta jedan je od glavnih uzroka nastanka akutne bubrežne insuficijencije (ABI). Incidencija ABI kod prevremeno rođenog novorođenčeta je 8–24%. Cilj našeg rada bio je da se ustanovi zastupljenost ABI prisutna kod prevremeno rođene novorođenčadi i njen uticaj na njihovo preživljavanje. **Metode.** Retrospektivnom studijom obuhvaćeno je 114 prevremeno rođene novorođenčadi (< 37 gestacijske nedelje – GN) koji su tokom 2007. god. lečeni u Odeljenju intenzivne nege i terapije Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu. Kod 65 prevremeno rođene novorođenčadi, koja su zadovoljila kriterijume za ulazak u studiju, u trećem danu života određene su vrednosti serumskog kreatinina, ureje i bilirubina. **Rezultati.** Od 65 ispitane prevremeno rođene novorođenčadi kod 16 (25%) je dijagnostikovana ABI. Prevremeno rođena novorođenčad sa ABI su bila značajno niže gestacijske starosti (GS) (< 28 GN – 8/16 ili 50% vs 5/49 10%; $p < 0,05$), prosečne telesne mase (TM) (1 265 g vs 1 615 g; $p < 0,05$) i sistolnog krvnog pritiska (43,37 mmHg vs 52,7 mmHg; $p < 0,05$), nego prevremeno rođena novorođenčad bez ABI. Od sve prevremeno rođene novorođenčadi sa ABI neoligurijsku ABI imalo je 62% ($n = 10/16$), a ostali su imali oligurijsku ABI ($n = 6/16$ ili 38%). Od ukupnog broja prevremeno rođene novorođenčadi sa ABI kod 25% ($n = 4/16$) došlo je do smrtnog ishoda, a samo kod 10% onih bez ABI ($n = 5/49$). Terapija ABI bila je konzervativna, u svim slučajevima, osim kod tri prevremeno rođena novorođenčeta kod kojih je sprovedena peritoneumska dijaliza. Kod preživelih prevremeno rođenih novorođenčadi sa ABI bubrežna funkcija potpuno se oporavila. U cilju predikcije ABI analizirani su sledeći parametri: GS, TM ispod 1 500 g, prisustvo sepse i intrakranijalna hemoragija (IKH) III/IV stepen. Najveću senzitivnost imali su niska TM (ispod 1 500 g) (se 0,75), a GS ispod 28 GN (sp 0,90), prisustvo sepse (sp 0,89) i IKH III/IV stepen (sp 0,88) imali su visoku specifičnost za dijagnostikovanje ABI. **Zaključak.** Akutna bubrežna insuficijencija česta je kod prevremeno rođene novorođenčadi, posebno one sa malom TM i niskom GS i zahteva pažljivi monitoring tečnosti i elektrolitskog balansa.

Ključne reči:

bubreg, akutna insuficijencija; novorođenče, prevremeno; preživljavanje.

Abstract

Background/Aim. Hemodynamic stress is the leading cause of acute renal failure (ARF) in premature neonates. Incidence of ARF in this population is between 8 and 24%. The aim of this study was to determine the frequency of presence of ARF in premature neonates, as well as its impact on their survival. **Methods.** A retrospective study of 114 premature neonates [(gestational age, GA less than 37 gestation weeks (gw)] admitted to the Intensive Care Unit (ICU) at the Pediatric Clinic, Institute of Child and Youth Healthcare of Vojvodina in 2007 was conducted. Serum creatinine, urea and bilirubine were determined on the 3rd day of life in 65 newborns who met inclusion criteria. ARF was diagnosed in 16 newborns ($n=16/65$; 25%). **Results.** The premature neonates with ARF had significantly lower GA [<28 gw – 8/16 (50%) vs. 5/49 (10%); $p < 0.05$], birth weight (BW) (1 265 g vs. 1 615 g; $p < 0.05$) and systolic blood pressure (43.37 mm Hg vs. 52.7 mmHg; $p < 0.05$) than ones without ARF. Non-oliguric ARF was diagnosed in 62% of newborns with ARF ($n=10/16$), while the rest had the oliguric type ($n = 6/16$; 38%). Twenty-five percent of premature neonates with ARF ($n = 4/16$) died in contrast to 10% of premature neonates without ARF ($n = 5/49$). ARF was treated conservatively in all but 3 cases when peritoneal dialysis was performed. Renal function has recovered completely in all of the survivors. In order to determine their predictivity in relation to ARF, following parameters were analyzed: GA, BW $< 1 500$ g, presence of concomitant sepsis and intracranial hemorrhage grade III/IV. BW $< 1 500$ g demonstrated the highest sensitivity (se 0.75), while GA < 28 gw, sepsis and intracranial hemorrhage grade III/IV showed high specificity (sp = 0.90, 0.89 0.88, respectively). **Conclusion.** Acute renal failure frequently occurs in population of premature neonates and requires meticulous fluid and electrolyte balance, especially in the case of low birth weight and extreme immaturity.

Key words:

kidney failure, acute; infant, premature; survival.

Uvod

Poslednje dve decenije stopa preživljavanja prevremeno rođene novorođenčadi značajno se povećala. Primena preparata surfaktanta, novi načini mehaničke i asistiranje ventilacije i na dokazima zasnovane preporuke koje se primenjuju na neonatološkim odeljenjima intenzivne nege i terapije glavni su faktori većeg preživljavanja prevremeno rođene novorođenčadi. Hemodinamski stres prevremeno rođenog novorođenčeta, koji često nije moguće prevenirati, jedan je od glavnih uzroka nastanka akutne bubrežne insuficijencije (ABI) ^{1,2}. Incidencija ABI kod prevremeno rođenog novorođenčeta je različita u različitim centrima (8–24%) i prvenstveno zavisi od kriterijuma koji je definišu ². U prva dva dana života vrednost serumskog kreatinina prevremeno rođenog novorođenčeta odražava vrednost kreatinina majke, a tek nakon tog perioda, tokom sledeće dve nedelje, nivo kreatinina u serumu kod prevremeno rođenog novorođenčeta pada sa 100 $\mu\text{mol/L}$ na srednju vrednost od 35 $\mu\text{mol/L}$. U različitim studijama, kao osnovni kriterijum za dijagnostikovanje ABI kod prevremeno rođenog novorođenčeta, koristi se nivo serumskog kreatinina sa gornjom granicom u opsegu od 88,4–114 $\mu\text{mol/L}$ ^{3–6}.

Najznačajniji uzroci ABI kod prevremeno rođenog novorođenčeta su prerenalni mehanizmi i to hipovolemija, hipotenzija i hipoksemija (u više od 80% slučajeva), dok su renalna i postrenalna ABI mnogo ređe (javljaju se kod 11%, odnosno 3% slučajeva) ^{7,8}.

U našoj studiji ispitili smo uzroke i ishod ABI kod prevremeno rođene novorođenčadi lečene u Odeljenju intenzivne nege i terapije (OINT).

Metode

Retrospektivnom studijom obuhvaćeno je 114 prevremeno rođene novorođenčadi [< 37 gestacijske nedelje (GN)] koji su tokom 2007. godine lečeni na OINT Klinike za pedijatriju Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu. Sva prevremeno rođena novorođenčad su transportom „k sebi“, iz regionalnih porodilišta, prenesena u OINT. Kriterijumi za ulazak u studiju bili su prevremeno rođena novorođenčad koja su transportovana u OINT u uzrastu do trećeg dana života; bez dijagnostikovanih kongenitalnih anomalija (urođene srčane mane, hipoplazija pluća, malrotacija creva, kongenitalne malformacije urogenitalnog sistema i dr); bez teških komplikacija u toku prva dva dana života (nekrotizirajući enterokolitis, plućna hemoragija itd); čije majke tokom trudnoće nisu uzimale lekove koji bi mogli imati uticaj na bubrežnu funkciju novorođenčeta. Od ukupnog broja hospitalizovane prevremeno rođene novorođenčadi 49 nije zadovoljilo kriterijume za ulazak u studiju.

Kod 65 prevremeno rođene novorođenčadi, koja su ispunila kriterijume za ulazak u studiju, u 1. ili 2. danu života (u vreme kada su hospitalizovani na OINT) analizirani su podaci o telesnoj masi (TM), Apgar skor (AS), gestacijskoj starosti (GS), vrednostima sistolnog krvnog pritiska, kao i drugim bolestima i stanjima i terapijskim procedurama – intrakranijalna hemoragija, sepsa, hiperbilirubinemija, respi-

ratorni distres sindrom i primena prirodnog preparata surfaktanta (Curosurf[®]), mehanička ventilacija, antibiotska i druga terapija, kao i ishod lečenja. U trećem danu života određene su vrednosti serumskog kreatinina, ureje i bilirubina.

ABI je definisana kao vrednost serumskog kreatinina iznad 100 $\mu\text{mol/L}$ u 3. danu života. Oligurija je definisana kao diureza ispod 1 mL/kg/h. Sepsa je dijagnostikovana na osnovu laboratorijskih pokazatelja – abnormalni broj trombocita i/ili leukocita (naročito povišen ili snižen broj neutrofila), pozitivni nalaz hemokulture i povišena vrednost C-reaktivnog proteina. Krvni pritisak meren je automatski, oscilometrijskom metodom, pomoću manžetne, u prvih 7 dana života na 3 sata, a po potrebi i češće. Hipotenzijom su smatrane vrednosti ispod 5 percentila za određenu telesnu masu i gestacijsku starost ⁹.

Sva ispitivana prevremeno rođena novorođenčad bila su na mehaničkoj ventilaciji, do pristizanja nalaza kultura dobijala su dvojnju parenteralnu antibiotsku terapiju (ampicilin, gentamicin) u preporučenim dozama za uzrast i gestacijsku starost po protokolu. Svi ispitanici su prva dva dana života parenteralno hidrirani 10% glukozom u dozi od 80–90 mL/kg/dan, u slučaju primene foto-terapije preračunati dnevni unos tečnosti povećavao se za 20%, a takođe u slučaju drugih gubitaka (stolica, nazogastrična sonda, intrakranijalno krvarenje i dr) vaskularni volumen nadoknađen je do postizanja hemodinamske stabilnosti.

Za statističku obradu upotrebljeni su parametarski i neparametarski testovi za ispitivanje značajnosti razlike (t test, χ^2 test, Fisherov test (test tačne verovatnoće). Vrednosti $p < 0,05$ smatrane su statistički značajnima.

Rezultati

Od 65 ispitane prevremeno rođene novorođenčadi koja su u toku 2007. godine lečena u OINT, kod 16 je dijagnostikovana ABI ($n = 16/65$; 25%). Prevremeno rođena novorođenčad sa ABI su bila značajno niže gestacijske starosti [< 28 GN – 8/16 (50%) vs 5/49 (10%); $p < 0,05$], prosečne telesne mase (1 265 g vs 1 615 g; $p < 0,05$) i sistolnog krvnog pritiska (43,37 mmHg vs 52,7 mmHg; $p < 0,05$), nego prevremeno rođena novorođenčad bez ABI. Telesnu masu ispod 1 500 g imalo je 75% prevremeno rođene novorođenčadi ($n = 12/16$) iz grupe bolesnika sa ABI, u odnosu na samo 39% ($n = 19/49$) onih bez ABI ($p < 0,05$). Prevremeno rođena novorođenčad sa ABI kao i ona bez ABI imali su slične vrednosti AS, kako u 1. minutu (4,59 vs 3,75; $p > 0,05$), tako i u 5. minutu (6,73 vs 5,86; $p > 0,05$), bilirubina u serumu (136,8 $\mu\text{mol/L}$ vs 140,0 $\mu\text{mol/L}$), približno jednak procenat onih koji su primili preparat surfaktanta (12/16 (75%) vs 42/49 (85%; $p > 0,05$), kao i učestalost intrakranijalne hemoragije (9/16 (56%) vs 34/49 (69%); $p > 0,05$). U grupi prevremeno rođene novorođenčadi sa ABI veći broj je imao intrakranijalnu hemoragiju težeg stepena (III/IV stepen) nego u grupi prevremeno rođene novorođenčadi bez ABI [5/16 (31%) vs 6/49 (12%); $p > 0,05$].

Od ukupnog broja prevremeno rođene novorođenčadi sa ABI kod 25% ($n = 4/16$) došlo je do smrtnog ishoda, a samo kod 10% onih bez ABI ($n = 5/49$). Kod dva prevreme-

no rođena novorođenčeta sa ABI kod kojih je došlo do smrtnog ishoda, neposredni uzrok smrti bila je ABI (prethodno primenjena terapija peritoneumskom dijalizom u oba slučaja nije bila efikasna – ekstremno niska telesna masa oba prevremeno rođena novorođenčeta onemogućila je tehnički korektno sprovođenje terapije), a kod preostala dva multiorganski sistemski otkaz.

Karakteristike i udruženi morbiditet kod prevremeno rođene novorođenčadi sa ABI prikazan je u tabeli 1.

Kod preživele prevremeno rođene novorođenčadi sa ABI potpuno se oporavila bubrežna funkcija. Kod jednog prevremeno rođenog novorođenčeta sa ABI sprovedena je peritoneumska dijaliza do potpunog oporavka bubrežne funkcije.

U cilju predikcije ABI kod prevremeno rođenog novorođenčeta analizirani su sledeći parametri: GS, TM ispod 1 500 g, prisustvo sepse i IKH III/IV stepen (tabela 2). Najveću senzitivnost imala je niska TM (ispod 1 500 g) (se

Tabela 1
Karakteristike prevremeno rođene novorođenčadi sa i bez akutne bubrežne insuficijencije (ABI)

	Sa ABI (n = 16)	Bez ABI (n = 49)	<i>p</i>
Pol [n(%)]			
muški	11 (69)	34 (69)	<i>p</i> > 0,05
ženski	5 (31)	15 (31)	
Gestacijska starost (nedelja), [n(%)]	< 28–8 (50)	< 28–5 (10)	<i>p</i> < 0,05
28–31	5 (31)	24(43)	<i>p</i> > 0,05
≥ 32	3 (19)	11 (47)	<i>p</i> > 0,05
Telesna masa (g)	1 265	1 615	<i>p</i> < 0,05
Apgar skor			
1. min.	4,59	3,75	<i>p</i> > 0,05
5. min.	6,73	5,86	<i>p</i> > 0,05
Terapija surfaktantom [n(%)]	12 (75)	42 (85)	<i>p</i> > 0,05
Intrakranijalna hemoragija [n(%)]			
I/II	4 (25)	28 (57)	<i>p</i> < 0,05
III/IV	5 (31)	6 (12)	<i>p</i> > 0,05
Nema	7 (44)	15 (31)	<i>p</i> > 0,05
Urea (mmol/L)	11,88	7,37	<i>p</i> > 0,05
Kreatinin (μmol/L)	140,0	73,23	<i>p</i> < 0,05
Bilirubin (μmol/L)	136,8	140,0	<i>p</i> > 0,05
Fototerapija [n(%)]	13 (81)	22 (44)	<i>p</i> < 0,05
Sepsa [n(%)]	4 (25)	5 (10)	<i>p</i> > 0,05
Sistolni krvni pritisak (mmHg)	43,37	52,7	<i>p</i> < 0,05
Telesna masa < 1 500 g [n(%)]	12 (75)	19 (39)	<i>p</i> < 0,05
Ukupno	16/65 (25)	49/65 (75)	

Tabela 2
Predikcija akutne bubrežne insuficijencije kod prevremeno rođenog novorođenčeta

	SE	SP	PPV	NPV
Gestacijska starost < 28 GN	0,50	0,90	0,61	0,85
Telesna masa < 1 500 g	0,75	0,61	0,30	0,88
Sepsa	0,25	0,89	0,44	0,90
Intrakranijalna hemoragija III/IV	0,31	0,88	0,45	0,80

SE – senzitivnost; SP – specifičnost; PPV – pozitivna prediktivna vrednost; NPV – negativna prediktivna vrednost

Od sve prevremeno rođene novorođenčadi sa ABI neoligurijsku ABI imalo je 62% (n = 10/16), a ostali imali su oligurijsku ABI (n = 6/16; 38%). Prevremeno rođena novorođenčad sa oligurijskom ABI su imala statistički značajno niže vrednosti sistolnog krvnog pritiska (29,66 mmHg vs 51,6 mmHg; *p* < 0,05) i telesne mase (810 g vs 1 539 g; *p* < 0,05), nego prevremeno rođena novorođenčad bez ABI. Koncentracije serumskog kreatinina nisu se statistički značajno razlikovale kod ove dve grupe prevremeno rođene novorođenčadi (oligurijska ABI – 133,25 μmol/L vs neoligurijska ABI 144,5 μmol/L; *p* > 0,05), kao ni vrednosti AS u 5. minutu (oligurijska 6,0 vs neoligurijska 5,8; *p* > 0,05). Od sve prevremeno rođene novorođenčadi sa oligurijskom ABI kod 40% (N = 4/10) došlo je do smrtnog ishoda, a kod nijednog bez ABI. Zbog malog broja ispitanika drugi parametri nisu statistički obrađeni.

0,75), a GS ispod 28 GN (sp 0,90), prisustvo sepse (sp 0,89) i IKH III/IV stepen (sp 0,88) imali su visoku specifičnost za dijagnostikovanje ABI.

Diskusija

Kriterijumi za dijagnostikovanje ABI kod prevremeno rođenog novorođenčeta u različitim studijama različiti su. Nivo serumskog kreatinina jedostavan je i najčešće korišćen indikator funkcije neonatalnog bubrega. Prva dva dana nakon rođenja plazmatska koncentracija kreatinina kod prevremeno rođenog novorođenčeta visoka je jer reflektuje koncentraciju kreatinina u serumu majke. Pored toga, veoma je izražena i sekrecija kreatinina, a postoji i njegovo pasivno vraćanje (difuzija) kroz propusne tubule. Pošto je raspon gornje granice vrednosti serumskog kreatinina kod prevremeno rođene no-

vorodenčadi u 3. danu života različit u različitim studijama, u našoj studiji smo kao gornju granicu uzeli vrednost kreatinina od 100 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁰⁻¹².

Kod analizirane prevremeno rođene novorođenčadi potvrđen je multifaktorski uzrok nastanka ABI. Najznačajniji predisponirajući faktori za nastanak ABI su niska telesna masa (ispod 1 500 g), niska gestacijska starost (ispod 28 GN) i nizak sistolni krvni pritisak. Isto je potvrđeno i u drugim studijama^{6,13}. Respiratorni distress sindrom jedan je od vodećih uzroka nastanka prerenalne ABI kod prevremeno rođenog novorođenčeta⁶. Sva ispitivana prevremeno rođena novorođenčad su bila na nekom od vidova mehaničke ventilacije, inicijalno dobijali su istu parenteralnu antibiotsku terapiju (ampicilin, gentamicin) i imali odgovarajući unos tečnosti u odnosu na GS i hemodinamski status. Kod jednog broja bolesnika (n = 2/16; 12%) nije nađen drugi uzrok nastanka ABI osim prematuriteta.

U našoj studiji inicijalno 56% (n = 9/16) prevremeno rođene novorođenčadi zbog oligurije zahtevalo diuretik (furosemid) i dopamin u diuretskoj dozi (2 $\mu\text{g/kg/min.}$), nakon čega je njih petoro (55%) uspostavilo normalnu diurezu. Kod 4 ispitanika zbog održavanja hipotenzije i anurije uključen je i drugi inotropni lek (dobutamin), ali bez odgovora na terapiju (smrtni ishod u sva 4 prevremeno rođena novorođenčeta). U svetu je rađen veliki broj studija kojima se ispitivao uticaj malih doza dopamina (1–2 $\mu\text{g/kg/min}$) u prevenciji mortaliteta, produbljanja ABI i potrebe za dijalizom prevremeno rođenog novorođenčeta sa ABI. Jedan broj studija potvrdio je povoljan efekat dopamina, dok su druge studije to opovrgle^{12,14,15}. Primenjena terapija za ABI kod naših bolesnika bila je konzervativna, osim kod tri prevremeno rođena novorođenčeta kod kojih je primenjena peritoneumska dijaliza (kod jednog bolesnika potpuno je oporavljena bubrežna funkcija, a kod preostala dva primenjena terapija peritoneumskom dijalizom nije bila efikasna, jer je njihova ekstremno niska telesna masa onemogućila tehnički korektno sprovođenje terapije)^{16,17}.

Kada se govori o niskom Apgar skorom kao predisponirajućem faktoru nastanka ABI podaci u literaturi su kontradiktorni. U većem broju studija dokazana je korelacija između razvoja ABI i niskog Apgar skora, dok u drugim studijama, a takođe i u našoj, nije dokazana povezanost razvoja ABI sa niskim Apgar skorom⁶.

U našem istraživanju smrtnost prevremeno rođene novorođenčadi sa ABI bila je 25%, što je u saglasnosti sa rezultatima drugih autora (8–24%). Ispitanici koji su umrli imali su nižu telesnu masu (< 1 000 g) i bili su niske gestacijske starosti (< 28 GN). Kod svih preživelih neonatusa u potpunosti je oporavljena bubrežna funkcija. Ovi podaci potvrđuju da je najveća učestalost prerenalne ABI uzrokovane lekovima, terapijskim procedurama ili bolestima koje smanjuju perfuziju bubrega^{2,6}.

Od drugih faktora rizika od nastanka ABI kod prevremeno rođenog novorođenčeta značajnu ulogu imaju terapeutske intervencije kao što su kateterizacija vena i arterija i intubacija. Fototerapija je standardan tretman hiperbilirubinemije i pri tome je veoma važan monitoring hidriranja deteta, u protivnom može dovesti do renalnih problema kod novorođenčeta. U našoj studiji vrednosti bilirubina u obe grupe ispitivane prevremeno rođene novorođenčadi bile su slične, ali pošto su oni sa ABI bili značajno manje gestacijske starosti i telesne mase kod istih se u većem procentu primenjivala foto terapija¹⁸.

U cilju predikcije ABI kod prevremeno rođenog novorođenčeta analizirani su GS, TM ispod 1 500 g, prisustvo sepe i IKH III/IV stepen. Najveću senzitivnost za dijagnostikovanje ABI kod prevremeno rođenog novorođenčeta ima niska TM (ispod 1 500 g) (se 0,75), a GS ispod 28 GN (sp 0,90), prisustvo sepe (sp 0,89) i IKH III/IV stepen (sp 0,88) imaju visoku specifičnost, što je u korelaciji sa rezultatima drugih autora. Sva 4 analizirana parametra imaju veoma visoku negativnu prediktivnu vrednost za dijagnostikovanje ABI.

Danas je još uvek veoma malo informacija o dugotrajnom praćenju prevremeno rođene novorođenčadi koja su imala ABI. Ispitivanje i praćenje renalne funkcije treba da bude sastavni deo dugoročnog praćenja prevremeno rođene dece jer akutno bubrežno oštećenje kombinovano sa potencijalnom oligonefronom može dovesti do hipertenzije i renalnog oštećenja u kasnijem životu¹⁹⁻²¹.

Zaključak

Akutna bubrežna insuficijencija česta je kod prevremeno rođene novorođenčadi i zahteva pažljivi monitoring tečnosti i elektrolita uz neophodnu opreznost pri doziranju lekova.

L I T E R A T U R A

1. Agras PI, Tarvan A, Baskin E, Cengiz N, Gürakan B, Saatci U. Acute renal failure in the neonatal period. *Ren Fail* 2004; 26(3): 305–9.
2. Andreoli SP. Acute renal failure in the newborn. *Semin Perinatol* 2004; 28(2): 112–23.
3. Moghal NE, Embleton ND. Management of acute renal failure in the newborn. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11(3): 207–13.
4. Abitbol CL, Bauer CR, Montané B, Chandar J, Duara S, Zilleruelo G. Long-term follow-up of extremely low birth weight infants with neonatal renal failure. *Pediatr Nephrol* 2003; 18(9): 887–93.
5. Choker G, Gouyon JB. Diagnosis of acute renal failure in very preterm infants. *Biol Neonat* 2004; 86(3): 212–6.
6. Cataldi L, Leone R, Moretti U, De Mitri B, Fanos V, Ruggeri L, et al. Potential risk factors for the development of acute renal failure in preterm newborn infants: a case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90(6): F514–9.
7. Tóth-Heyn P, Drukker A, Guignard JP. The stressed neonatal kidney: from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2000; 14(3): 227–39.
8. Hentschel R, Lödige B, Bulla M. Renal insufficiency in the neonatal period. *Clin Nephrol* 1996; 46(1): 54–8.
9. Hegyi T, Amwar M, Carbone MT, Ostfeld B, Hiatt M, Koons A, et al. Blood pressure ranges in premature infants: II. The first week of life. *Pediatrics* 1996; 97(3): 336–42.

10. *Thayyil S, Sheik S, Kempley ST, Sinha A.* A gestation-and post-natal age-based reference chart for assessing renal function in extremely premature infants. *J Perinatol* 2008; 28(3): 226–9.
11. *Sonntag J, Prankel B, Waltz S.* Serum creatinine concentration, urinary creatinine excretion and creatinine clearance during the first 9 weeks in preterm infants with a birth weight below 1500 g. *Eur J Pediatr* 1996; 155(9): 815–9.
12. *Lunn AJ, Shaheen I, Watson AR.* Acute renal insufficiency in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91(5): F388.
13. *Csaicsich D, Russo-Schlaff N, Messerschmidt A, Weninger M, Pollak A, Aufrecht C.* Renal failure, comorbidity and mortality in pre-term infants. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120(5–6):153–7.
14. *Holmes CL, Walley KR.* Bad medicine: low-dose dopamine in the ICU. *Chest* 2003; 123(4): 1266–75.
15. *Jones D, Bellomo R.* Renal-dose dopamine: from hypothesis to paradigm to dogma to myth and, finally, superstition? *J Intensive Care Med* 2005; 20(4): 199–211.
16. *Gouyon JB, Guignard JP.* Management of acute renal failure in newborns. *Pediatr Nephrol* 2000; 14(10–11): 1037–44.
17. *Strazdins V, Watson AR, Harvey B.* European Pediatric Peritoneal Dialysis Working Group. Renal replacement therapy for acute renal failure in children: European guidelines. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(2): 199–207.
18. *Dennerly PA, Seidman DS, Stevenson DK.* Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001; 344(8): 581–90.
19. *Rostand SG.* Oligonephronia, primary hypertension and renal disease: 'is the child father to the man?'. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(8): 1434–8.
20. *Drongia A, Giapros V, Hotoura E, Papadopoulou F, Argyropoulou M, Andronikou S.* The effects of gestational age and growth restriction on compensatory kidney growth. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(1): 142–8.
21. *Rodríguez-Soriano J, Aguirre M, Oliveros R, Vallo A.* Long-term renal follow-up of extremely low birth weight infants. *Pediatr Nephrol* 2005; 20(5): 579–84.

Rad primljen 26. I 2009.



Nosocomial infections prevalence study in a Serbian university hospital

Studija prevalencije bolničkih infekcija u jednoj univerzitetskoj bolnici u Republici Srbiji

Milena Ilić*, Ljiljana Marković-Denić†

University of Kragujevac, School of Medicine, *Department of Epidemiology, Kragujevac, Serbia; University of Belgrade, School of Medicine, †Institute of Epidemiology, Belgrade Serbia

Abstract

Background/Aim. Nosocomial infections (NI) are a serious health problem resulting in an enormous burden of excess morbidity and mortality rates, and health care costs. The aim of this study was to assess the prevalence of NI and to identify groups of patients at special risk for NI in the University Clinical Center, Kragujevac, Serbia. **Methods.** A period prevalence study design was used in this study. A survey of NI included all patients hospitalized in all departments in the University Clinical Center, Kragujevac. **Results.** Among 764 patients surveyed, the global prevalence rate of patients with at least one NI was 6.2% (95%CI = 5.6–6.8), while the prevalence of NI was 7.1%. The most frequent infections were surgical site infections (14.1%; 95%CI = 12.9–15.3), followed by pneumonia (2.3%; 95%CI = 2.1–2.5) in surgical patients. In medical wards, the most common NI were skin and subcutaneous tissue infections (1.6% 95%CI = 1.4–1.8), and urinary infections (1.4%; 95%CI = 1.3–1.5). Overall, 85.1% NI were culture-proven; the leading pathogens were *Pseudomonas species* (40.0%), followed by *Staphylococcus species* (25.0%), *Escherichia coli* (22.5%), *Proteus mirabilis* (17.5%) and *Klebsiella-Enterobacter* (12.5%). Multivariate logistic regression analysis identified 3 risk factors independently associated with NI appearance: hospital stay ≥ 8 days ($p = 0.0015$), urinary catheter ($p = 0.0022$) and antibiotic use ($p < 0.001$). **Conclusion.** This study showed that NI are a serious health problem in our hospital. The most common infections were surgical site infections, followed by skin and subcutaneous tissue infection and urinary tract infections. Nosocomial infections were most common in patients in urological and orthopedic departments, and then in intensive care units. Prolonged hospital stay, urinary catheter and antibiotic exposure were risk factors independently associated with NI appearance.

Key words:

cross infection; yugoslavia; cross sectional studies; risk factors; hospitalization; urinary catheterization; antibacterial agents.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Bolničke infekcije (BI) predstavljaju veliki zdravstveni problem koji se manifestuje visokom stopom morbiditeta i mortaliteta i značajnim opterećenjem zdravstvenog budžeta. Ova studija imala je za cilj utvrđivanje prevalencije BI, kao i identifikaciju faktora rizika od nastanka BI. **Metode.** Studija prevalencije BI sprovedena je tokom pet dana u decembru 2003. godine u Kliničkom centru, Kragujevac. Za dijagnozu bolničkih infekcija primenjene su preporuke Centara za prevenciju i kontrolu bolesti (Centers for Disease Control and Prevention, CDC, Atlanta) za definicije BI. U ovom radu prikazane su odabrane varijable koje su uključile karakteristike bolesnika i medicinske prakse (hirurške intervencije, prisustvo vaskularnih i urinarnih katetera, primena antibiotika, trajanje hospitalizacije). U statističkoj obradi podataka primenjen je metod logističke regresione analize. **Rezultati.** Studijom je bilo obuhvaćeno 764 bolesnika, pri čemu je ukupna prevalencija bolesnika sa bar jednom BI bila 6,2% (95%IP = 5,6–6,8). Ukupna prevalencija BI bila je 7,1% (95%IP = 6,4–7,8), sa rangom od 4,9% (95%IP = 4,4–5,4) kod internističkih bolesnika do 18,0% (95%IP = 16,5–19,5) kod hirurških bolesnika. Mikrobiološku potvrdu imalo je 85,1% BI; među prouzročivačima BI najčešće je izolovan *Pseudomonas species* (40,0%), a zatim *Staphylococcus species* (25,0%), *Escherichia coli* (22,5%), *Proteus mirabilis* (17,5%) i *Klebsiella-Enterobacter* (12,5%). Logističkom regresionom analizom identifikovana su tri faktora rizika nezavisno povezana sa pojavom BI: trajanje hospitalizacije ≥ 8 dana ($p = 0,0015$), prisustvo urinarnog katetera ($p = 0,0022$) i upotreba antibiotika ($p < 0,001$). **Zaključak.** Prema ovoj studiji najčešće su bile infekcije operativnog mesta, a zatim infekcije kože i mekih tkiva i infekcije urinarnog trakta. Bolničke infekcije najčešće su zabeležene kod uroloških i ortopedskih bolesnika, kao i kod bolesnika u jedinici intenzivne nege. Duža hospitalizacija, prisustvo urinarnog katetera i primena antibiotika bili su faktori rizika od nastanka BI.

Ključne reči:

infekcija, intrahospitalna; srbija; unakrsno ispitivanje; faktori rizika; hospitalizacija, dužina; kateterizacija urinarnog trakta; antibiotici.

Introduction

Nosocomial infections (NI) are a serious health problem in hospitals all over the world¹⁻⁴. Nosocomial infections result in an enormous burden of excess morbidity and mortality rates, and health care costs⁴⁻⁶.

The frequency of NI differs from country to country^{1-4,6,7}. It is estimated that in developed countries 5–10% patients get one of these infections during hospitalizations, whereas in developing countries rates are higher up to 25%⁸. An international study covering 47 hospitals in 14 countries (Europe, Eastern Mediterranean, Southeastern Asia and Western Pacific Region) over the period from 1983 to 1985 showed that an average prevalence rate was 8.7%, ranging from 3 to 21%⁹. The national programmes of prevalence studies were conducted in the most developed countries over the last decade of the 20th century (United States of America, France, Spain, Italy, German, Swiss, Sweden). In these countries the decline in prevalence of NI was evident – except in the intensive care wards and in the long-term-care hospitals^{1,2,10-14}. The occurrence of nosocomial infections differs in different hospitals and different wards, and in patients diagnosed differently. The highest prevalence rates of NI were observed in intensive care units and surgery wards^{12,13}. Most investigations suggest that surgical site infections are the most prevalent, followed by infections of urinary tract, lower respiratory tract and bloodstream infections¹²⁻¹⁷. Etiology of NI shows that the causes of infections have changed over the last decades – possibly due to the change in antibiotic therapies in clinical treatment¹⁸. Resistance to antibiotics (especially the appearance of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*) is one of the leading characteristics of the microbial agents of nosocomial infection^{1,19}.

In spite of the huge effort, the concept of NI is still unclear to the Serbian medical community. This is the first time that this type of survey has been conducted in Kragujevac. The main aim of this study was to assess the prevalence of NI and to identify groups of patients at special risk for them.

Methods

The Clinical Center, Kragujevac, a 1,240-bed tertiary care University Center, is divided in 25 departments. A survey of NI included all patients hospitalized in all departments: surgical (general and endocrine surgery, gastrointestinal, biliopancreatic, colorectal, chest surgery, vascular, neurosurgery, plastic surgery, orthopaedic and traumatologic surgery, obstetric and gynaecologic, urologic, otorinolaryngologic and ophthalmologic surgery, paediatrician surgery), with surgical intensive care unit, and medical departments (internal, pediatric, psychiatric, neurologic, pulmonary, oncologic, dermatovenereologic, infectious).

A period prevalence study design was used in this study. A 1-week prevalence survey was conducted from 15 to 19 December, 2003. Data were collected by the detailed uniform questionnaires. The trained medical doctors filled the questionnaires for each patient with the collected data from clinical records, temperature charts, laboratory reports, and information provided by physicians and nurses in each

ward. Study variables included patients demographics (sex, age), primary diagnosis (primary diagnostic group: diseases of circulatory system, neoplasms, diseases of genitourinary, respiratory, musculoskeletal and central nervous system, infectious diseases, and new-born), comorbidities (diabetes, arterial hypertension, trauma, etc), and factors related to health care, including surgery procedures, mechanical ventilation, central and peripheral venous catheter, urinary catheter, and the use of antimicrobials. Information on variables associated with surgery (type of surgical site, duration of surgery, antibiotic prophylaxis) were also gathered. Microbiologic data were recorded as microorganisms identified in cultures, as well as antimicrobial sensitivity tests.

The definition of the Centers of Disease Control and Prevention (CDC) for NI was used²⁰. All the patients who got infected and developed an overt form of NI, that was not present or incubating at the time of admission to the hospital, were recorded. Infections of more than one site in the same patient were considered as separate infections.

Surgical site infection was taken into consideration even though the diagnosis was made in some other ward than surgery department, for example in the internal medical ward. If the patient had more than one surgery procedure, the questionnaire was filled in with the data of the most recent one.

Only nosocomial infections that were active on the day of the study were taken into account, i.e. infections for which the prescribed antibiotics therapy had not yet started or was in progress at the moment.

All the patients hospitalized in a certain ward on the day of the study were included, that is the patients hospitalized in the ward at the moment of this study conduction, not those in the operation theatre or those taken to some other wards for a diagnostic procedure. We used to come back to the wards only to complete the data on the patients included in the study at our first visit.

The primary diagnoses on admission were classified according to International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10) codes²¹.

All samples were analyzed in the same laboratory. Identification of isolates was done using the routine methods²². All samples were processed in the Torlak System (Torlak, Belgrade, Serbia). Each specimen was screened for antibiotic-resistant organisms by antimicrobials susceptibility test disc (Bioanalyse, Ankara, Turkey). In cases of material for microbiological examination taken on the day of the study or earlier and no results available, we collected microbiological analyses within not longer than the next 72 hours.

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences Software (SPSS Inc, version 7.50, Chicago, IL). The results were expressed as the mean \pm SD or as a proportion of the total number of patients. Relations between categorical variables and NI were first evaluated using contingency table analysis and χ^2 test or Fisher's Exact Probability Test and method univariate logistic regression analysis. The Student's *t*-test was used for the comparison of parametric continuous variables. The odds ratios (OR) and corresponding 95% confidence intervals were computed for overall site infection rate.

A multivariate stepwise logistic regression model was used to identify variables that were significantly associated with the occurrence of NI, while the effects of other potentially confounding risk factors were simultaneously controlled. This model introduced variables with significant difference or association by univariate analysis. A difference was considered statistically significant for $p < 0.050$.

Results

At the Clinical Center, Kragujevac, 900 patients were hospitalized from 15 to 19 December, 2003. During the investigation, all hospitalized patients were included in the study. A total of 107 patients (11.9%) not at their wards for diagnostic or therapeutic procedures, were not included in the research. Twenty-nine (3.2%) patients were excluded from the study because of the incomplete chart review. Our prevalence study comprised 764 patients (response 84.9%).

Most of the patients (513/764, 67.1%) were under 65 years of age (Table 1). The mean age of the study population

was 49.2 (16.5%), circulatory (15.2%), respiratory (13.4%) digestive (12.4%) and musculoskeletal system (9.6%), as well as the infectious diseases (6.8%). Ninety-two patients (12.0%) had neoplasm. Trauma was recorded in 45 (5.9%). Fewer than 3% were diabetics. Other risk factors for NI (arterial hypertension, chronic respiratory, cardiovascular and renal diseases, presence of other infections, etc.) were recorded in 12.8% of all the patients. There were 50 (6.5%) newborn children and suckpigs. A total of 16.8% (128/764) patients went through a surgery procedure with skin incision. The other invasive procedures frequencies were urinary catheter – 13.5%, peripheral intravenous device – 46.7%. Totally 389 (51.0%) of all the patients received antibiotics at the time of the survey. This included: 278 cases in primary disease therapy, 43 with NI, and 68 patients without any signs of infection. Sixty-two (48.4%) of the patients submitted to surgery had antibiotic prophylaxis.

A total of 6.2% (47/764) of the patients were reported to have nosocomial infections. The overall prevalence of nosocomial infections was 7.1% (54/764), since in 4 patients 11 infections were detected simultaneously.

Table 1

Prevalence of nosocomial infections (NI)* in the Clinical Center, Kragujevac; patients and health care characteristics related

Patients characteristics	Total N (%) of patients	N (%) of patients with NI	p^{\dagger}
Age (years): ≥ 65	251 (32.9)	23 (9.2)	0.038*
Gender			
male	333 (43.6)	22 (6.6)	
female	431 (56.4)	25 (5.8)	0.652
Hospital stay (days): ≥ 8	324 (42.4)	35 (10.8)	< 0.001*
Primary diagnosis group (Diseases of the system)			
circulatory	116 (15.2)	8 (6.9)	
digestive	95 (12.4)	3 (3.2)	
genitourinary	150 (19.6)	6 (4.0)	
respiratory	102 (13.4)	6 (5.9)	
musculoskeletal	73 (9.6)	9 (12.3)	
central nervous	126 (16.5)	6 (4.8)	
infectious diseases	52 (6.8)	3 (5.8)	
new born, suckpigs	50 (6.5)	5 (10)	0.474
Trauma	45 (5.9)	7 (15.6)	0.016*
Neoplasms	92 (12)	3 (3.3)	0.351
Diabetes	23 (3)	3 (13)	0.163
Other comorbidities	98 (12.8)	14 (14.3)	0.001*
Related to health care			
Surgical interventions	128 (16.8)	19 (14.8)	< 0.001*
History of ICU ‡ stay	32 (4.5)	7 (21.9)	0.002*
Intravenous devices	349 (46.7)	35 (10)	< 0.001*
Urinary catheter	101 (13.5)	19 (18.8)	< 0.001*
Antibiotic use	389 (51)	44 (11.3)	< 0.001*

*NI – Nosocomial Infections; $^{\dagger}p$ – probability value (χ^2 test and Fisher's exact test, 2-tailed) indicates statistical significance of the differences in infected and noninfected patients; ‡ ICU – Intensive Care Unit

was 49.2 ± 23.6 years (range 0–89, median 53.0). There were fewer males (43.6%) than females (56.4%). The mean age was 49.3 ± 22.9 years for women (range 0–84, median 53.0), and 49.2 ± 24.5 years for men (range 0–89, median 54.5). More than a half of the patients (440/764, 57.6%) were at the hospital for 8 days or more. The mean of hospitalization length prior to the study was 10.8 ± 15.0 days (range 1–182, median 5.0).

The most frequent disorders on admission were as follows: genitourinary diseases (19.6%), diseases of central nerv-

The prevalence of nosocomial infections was highest in the patients with diseases of the musculoskeletal system, but as compared with other patients the differences were not statistically significant. The surgery patients had more frequently NI than the patients with no surgical procedure ($p < 0.001$). Nosocomial infections were more frequently found in the patients with trauma ($p = 0.016$). The patients admitted to intensive care units showed an even higher prevalence of NI than those admitted to other units ($p = 0.002$). In 10% of the pa-

tients with intravenous devices at least one NI was registered ($p < 0.001$). Nosocomial infections were detected in 18.8% of the patients with urinary catheters ($p < 0.001$). It was more likely that the patients with NI had received antibiotics than patients without NI ($p < 0.001$). In comparison with other patients, the prevalence of NI was not higher in the patients with diabetes or neoplasms, while in the patients with other comorbidities a statistically significantly higher prevalence of NI was found ($p = 0.001$).

The NI prevalence was highest in the patients aged 75 or more. The NI were not found in patients aged 2–19 years. The differences were statistically significant ($p = 0.039$) (Figure 1). Gender had no influence on getting NI.

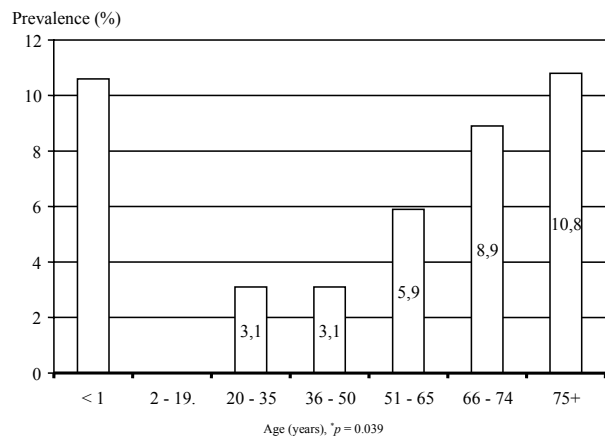


Fig. 1 – Age-related prevalence of nosocomial infections in the Clinical Center, Kragujevac,

* p – probability value (χ^2 test and Fisher's exact test, 2-tailed) indicates statistical significance of the differences in infected and noninfected patients, age-related

At the Clinical Center Kragujevac, prevalence of NI was highest in surgery wards (urology – 21.7%, orthopedic – 20.0%, general – 9.0% and other surgical wards – 2.6%), followed by critical care unit (16.7%), medical internal department (4.1%) and department of obstetrics and gynaecology (2.2%) (Table 2). The differences were statistically significant ($p < 0.001$).

The NI overall prevalence was 7.1% (95%CI = 6.4–7.8), as follows 18% (95%CI = 16.5–19.5) in surgical patients, and 4.9% (95%CI = 4.4–5.4) in internal patients (Table 3). Surgical site infections were most prevalent site of nosocomial infection in the operated on patients, with an overall prevalence of 14.1% (95%CI = 12.9–15.3). The prevalence of pneumonia among surgical patients was 2.3% (95%CI = 2.1–2.5), while among the patients in medical departments it was 1.4% (95%CI = 1.3–1.5). Skin and subcutaneous tissue infections were reported in 1.6% (95%CI = 1.4–1.8) of the patients in medical departments.

Microbiological examination was conducted in 75.9% (41/54) of all NI. Microbiological confirmation in 85.1% (40/47) of the patients with NI gave positive results. A total of 53 pathogens were isolated in 40 episodes of NI. Two or more microbial agents were detected to be simultaneously present in 9 patients. Most frequently isolated microbial agents were: *Pseudomonas species* (16/40, 40.0%), *Staphylococcus species* (10/40, 25.0%), *Escherichia coli* (9/40, 22.5%), *Proteus mirabilis* (7/40, 17.5%) and *Klebsiella-Enterobacter* (5/40, 12.5%) (Figure 2). *Staphylococcus species* comprised *Staphylococcus aureus* (10.0%) and *Staphylococcus coagulase-negative* (5.0%). Resistance to methicillin was detected in 50% *Staphylococcus aureus* strains.

Table 2

Prevalence of nosocomial infections (NI) in the Clinical Center, Kragujevac by hospital units

Hospital unit	Total N (%) of patients	N (%) of patients with NI	
	$p < 0.001$	$p < 0.001$	
Internal medicine	509 (66.6)	21	(4.1)
Surgery	162 (21.2)	15	(9.3)
urological	23 (2.9)	5	(21.7)
general	100 (13.1)	9	(9)
other	39 (5.1)	1	(2.6)
Intensive Care Unit	12 (1.6)	2	(16.7)
Orthopedic	40 (5.2)	8	(20)
Obstetrics and Gynaecology	41 (6)	1	(2.2)
Total	764 (100)	47	(6.2)

Table 3

Prevalence of nosocomial infections (NI) in Clinical Center, Kragujevac by classification of NI

Classification of NI	Prevalence of NI (%)		95%CI
	$p < 0.001$		
Surgical patients (N=128)	23	(18.0)	16.5–19.5
surgical site infection	18	(14.1)	12.9–15.3
urinary tract infection	1	(0.8)	0.7–0.9
pneumonia	3	(2.3)	2.1–2.5
skin and subcutaneous tissue infection	1	(0.8)	0.7–0.9
Medical patients (N=636)	31	(4.9)	4.4–5.4
urinary tract infection	9	(1.4)	1.3–1.5
pneumonia	3	(0.5)	0.4–0.6
skin and subcutaneous tissue infection	10	(1.6)	1.4–1.8
bloodstream	3	(0.5)	0.4–0.6
omphalitis, conjunctivitis	5	(0.8)	0.7–0.9
Total (N = 764)	54	(7.1)	6.4–7.8

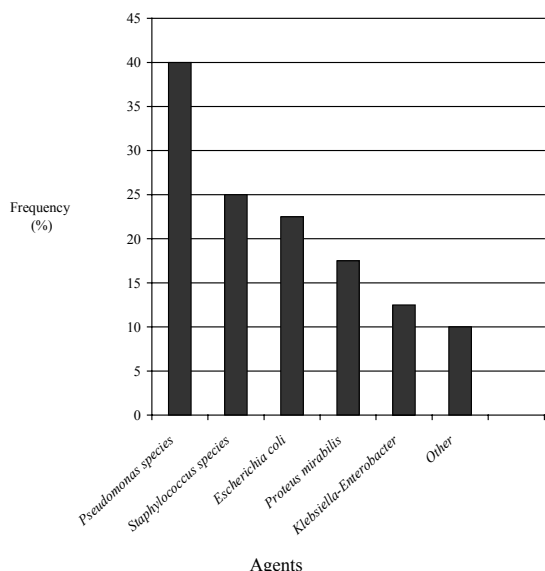


Fig. 2 – Prevalence of nosocomial infections in the Clinical Center, Kragujevac in the function of the isolated microbial agents frequency

According to the results of the univariate logistic regression analysis, age (years ≥ 65), hospital stay (days ≥ 8), trauma, other comorbidities, surgical interventions, history of intensive care unit stay, intravenous devices, urinary catheter and antibiotic use, were statistically significantly linked to NI risks (Table 4). The results of the univariate regression

analysis showed that as compared to noninfected patients, the infected ones were significantly more frequently the elders and longer hospital stay, trauma, other comorbidities, surgical interventions, intravenous devices, urinary catheter, had used antibiotic, or were in intensive care unit.

Multivariate logistic regression analysis identified 3 risk factors independently associated with NI appearance: hospital stay ≥ 8 days ($p = 0.0015$), urinary catheter ($p = 0.002$) and antibiotic use ($p < 0.001$) (Table 5).

Discussion

In our hospital the prevalence of NI was 7.1%. Nosocomial infections were mostly recorded in our youngest and oldest patients. Surgical site infections were most prevalent. At surgical departments, especially in patients with invasive diagnostic-therapeutic procedures (surgery, intravenous devices, urinary catheter), as well as in patients with cancer and trauma and other comorbidities, higher frequency of NI infections was reported. Risk factors independently associated with NI appearance were the duration of hospital stay, urinary catheter and antibiotic use.

The prevalence of NI in this study is within the range reported by investigators from developing countries²³⁻²⁶. However, it is very difficult to compare the prevalence studies and their results in different countries because of different patients' characteristics, different medical experience and, in many cases, different methodology.

Table 4

Results of univariate analysis of potential risk factors for appearance of nosocomial infections

Patient's characteristics	B*	S.E.†	p‡
Age (years): ≥ 65	1.4393	0.3431	0.0000*
Gender: male/female	-0.1363	0.3019	0.6517
Hospital stay (days): ≥ 8	0.4393	0.3431	0.0000*
Primary diagnosis group§	-0.0201	0.0294	0.4944
Trauma	1.1401	0.4423	0.0100*
Neoplasms	-0.7316	0.6073	0.2284
Diabetes	0.8655	0.6384	0.1752
Other comorbidities	1.2312	0.3490	0.0004*
Related to health care			
Surgical interventions	1.3278	0.3149	0.0000*
History of intensive care unit stay	1.5931	0.4598	0.0005*
Intravenous devices	1.3663	0.3539	0.0001*
Urinary catheter	1.6684	0.3217	0.0000*
Antibiotic use	2.7573	0.6011	0.0000*

*B – coefficient logistic regression analysis; †S.E. – standard error of coefficient logistic regression analysis; ‡p – probability value according to univariate logistic regression analysis, indicates statistical significance of the differences in infected and noninfected patients; §Primary diagnosis group included diseases of the system circulatory, digestive, genitourinary, respiratory, musculoskeletal, and central neural, infectious diseases, and newborn and suckpigs

Table 5

Independent predictors of nosocomial infections: multivariate logistic regression analysis

	B*	S.E.†	p‡
Hospital stay (days): ≥ 8	1.2791	0.4032	0.0015
Urinary catheter	1.2817	0.4185	0.0022
Antibiotic use	2.3677	0.6308	0.0002

*B – coefficient logistic regression analysis; †S.E. – standard error of coefficient logistic regression analysis; ‡p – probability value according to univariate logistic regression analysis

The first prevalence study in Serbia was done in 1985 at the Military Medical Academy, Belgrade, and 967 patients then showed the prevalence rate to be 5.5%²⁷. Surveillance data on NI in an emergency surgery unit in Belgrade showed that prevalence was 11.2%²⁸. Highest rates were recorded in the intensive care unit (25%), and neurosurgery ward (16.7%). Surgical site infections were the most prevalent (33.3%), followed by respiratory (25%) and urinary tract infections (16.7%).

The first point prevalence study in two Latvian hospitals²³ reported that prevalence rate of NI was 5.6% (72/1291), surgical site infection being the most common NI (62%), followed by respiratory tract infection (7.5%), and urinary tract infection (6.4%). The multicentric study in Greece showed that participation of urinary tract infections was 22.4–38.2%, respiratory tract infections 21.1–32.6%, surgical site infections 14.6–22.7%, and bloodstream infections 9–13.2%¹⁷. In seven Swiss pediatric hospitals in 2000 the survey of 520 patients proved the prevalence of patients with at least one NI was 6.7% (range per hospital 1.4–11.8%)¹³. Bacteremia was most frequent (2.5%), followed by urinary tract infection (1.3%) and surgical site infection (1.1%). The rates of NI varied in different hospital wards. According to the results given by Pittet et al.¹², the highest prevalence of NI was in intensive care (25%), surgery ward (12%), internal medicine (9%). Gastmeier et al.² cited that the overall prevalence rate was 3.5% (CI 3.1–3.9) and the highest prevalence rate (15.3%) was found in intensive care ward patients, followed by surgery (3.8%), general medicine (3.0%) and gynecology/obstetrics (1.4%). The prevalence rate of NI in general surgery departments was 14.0%, in orthopedic surgery departments 8% and in urological departments 20.9%. In Thailand²⁶ the prevalence of NI in 9,865 patients was 6.5%, while the intensive care unit had the highest infection rate of 22.6%, followed by pediatrics (6.8%).

In this study, the surgical site infections accounted for the majority of NI (78.3%) in surgical patients. Surgical site infections accounted for 60% in departments of general surgery, for 47% in orthopedic surgery departments and for 37% in urological departments. In four Swiss university hospitals, Pittet et al.¹² recorded that the most frequent NI was surgical site infection (30% of all NI), followed by urinary tract infection (22%), lower respiratory tract infection (15%), and bloodstream infection (13%). Prevalence of NI was higher in critical-care units (25%) than in medical (9%) and surgical wards (12%). Also, in Thailand, Latvian hospitals, and our study the most common site of NI was surgical site infections, while urinary tract and lower respiratory tract came second^{26,23}. In contrast, some authors reported that the most frequent site of NI was the respiratory tract, followed by surgical site wound infection and urinary tract infection^{4,29}.

Increasing numbers of persons older than 65 form a population that is particularly at risk of nosocomial infections. This result is not surprising, and it is similar to that reported by other authors. Recent data from the National Nosocomial Infections Surveillance study indicate that 54%

of infections in adults appeared in patients 65 years of age or older¹. On the basis of a prevalence survey in Switzerland acute hospitals, 2001, authors found that infection rates are higher for female patients and increase with age for both genders³⁰. The susceptibility to infections of this age group is related to impaired host defenses, chronic underlying disease (especially frequency of diabetes mellitus), immune dysfunction, poor tolerance to diagnostic and therapeutic procedures, increased time of hospitalization and use of antimicrobial agents^{12,15,30–33}. In Brazil, elderly patients were more likely to develop nosocomial infections (16.1% prevalence), while surgical site infections accounted for the majority of the nosocomial infections¹⁵. On the other hand, the North American studies indicated that urinary tract infections were the most common^{1,3}.

In 1990, a nationwide cross-sectional study of NI in Spain, surveyed 38,489 patients, 4081 of which were pediatric patients. At the time of the survey 345 patients (8.4%) had active NI¹¹. Pediatric intensive care units (29.7%), hematology (23%), and special units (22%) showed the highest rates. Infections were most common in patients younger than a year (prevalence, 12.3%). Frequencies of NI by site were as follows: bloodstream 22.1%; urinary tract 13.1%; lower respiratory tract 12.3%; postoperative wound 8%; gastrointestinal tract 7.6%; skin 6.5%; eye 5.8%; and others 24.6%. Danchaiwijitr et al.²⁶ found a point prevalence 6.5%, while the highest NI prevalence was found in intensive care unit (22.6%), followed by surgical (6.8%) and orthopedic wards (6.7%), and undesirably high prevalence of NI was observed in medicine (6.7%) and pediatrics wards (5.5%).

All the bacterial causes were isolated in our study of the prevalence of NI (they were predominant in many other studies as well, although the order of their appearance is more or less changed)^{12,13,16,23,24}. As in many other authors who did some researches of NI problem, our study also identified *Pseudomonas species* as the most common cause of the infections^{26,34}. A relatively high occurrence of this cause is specifically prominent in surgery and intensive care wards, where *Pseudomonas species* can cause very serious infections in patients with weakened immunity. In contrast, in four Swiss university hospitals, the most frequently isolated microorganisms were *Enterobacteriaceae* (28%), *Staphylococcus aureus* (13%), *Pseudomonas species* (11%), and *Candida species* (10%)^{12,13}. A meaningful part of all episodes of NI was not microbiologically documented in several studies.

Risk factors independently associated with NI appearance are hospital stay, urinary catheter and antibiotic use. These results are not unexpected, being similar to those reported by other authors^{35,36}. The mean interval between admission to the hospital and our study was 11 days. This is probably due to the fact that patients who stay longer at hospitals are exposed to a greater number of reservoirs and sources of microorganisms. Also, a serious health disorder is always in relation to a longer hospitalization. Urinary catheter provide a portal entry and potential overgrowth of microbes in the urinary tract. Many of the authors showed that various antibiotic (therapeutic, prophylactic) strategies, as

well as unreasonable excessive antibiotic use, were associated with raised risk of NI^{35,36}.

Conclusion

This study shows that NI are a serious health problem in our hospital. The most common infections are surgical site infections, followed by skin and subcutaneous tissue infection and urinary tract infections. Nosocomial infections are most common in urological and orthopedic department, and then in intensive care units. Prolonged hospital stay, urinary

catheter and antibiotic exposure are the risk factors independently associated with NI appearance.

Acknowledgements

Funded by the Ministry for Science and Ecology of Serbia, through Contract No. 1927. We thank the medical and nursing staff of the Clinical Center in Kragujevac, Serbia. We particularly acknowledge the important contributions of doctors Ana Avramović, Tanja Rakočević, Slavica Macura, and Zvonko Tubić.

R E F E R E N C E S

1. *National Nosocomial Infections Surveillance System*. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32(8): 470–85.
2. *Gastmeier P, Sohr D, Forster D, Schulgen G, Schumacher M, Daschner F, et al.* Identifying outliers of antibiotic usage in prevalence studies on nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21(5): 324–8.
3. *Klevens RM, Edwards JR, Richards CL Jr, Horan TC, Gaynes RP, Pollock DA, et al.* Estimating Health Care-Associated Infections and Deaths in U.S. Hospitals, 2002. *Public Health Reports* 2007; 21: 324–8.
4. *Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP.* Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. *Pediatrics* 1999;103: 804.
5. *Roberts RR, Scott RD 2nd, Cordell R, Solomon SL, Steele L, Kampe LM, et al.* The use of economic modeling to determine the hospital costs associated with nosocomial infections. *Clin Infect Dis* 2003; 36(11): 1424–32.
6. *Chen YY, Chou YC, Chou P.* Impact of nosocomial infection on cost of illness and length of stay in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26(3): 281–7.
7. *Sohn AH, Parvez FM, Vu T, Hai HH, Bich NN, Le Thu TA, et al.* Prevalence of surgical-site infections and patterns of antimicrobial use in a large tertiary-care hospital in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23(7): 382–7.
8. *Inan D, Saba R, Yalcin AN, Yilmaz M, Ongut G, Ramazanoglu A, et al.* Device-associated nosocomial infection rates in Turkish medical-surgical intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27(4): 343–8.
9. Meeting on hospital infection prevalence survey. Geneva 20–22 October 1986. Geneva: World Health Organization; 1987. p. 9.
10. *Sartor C, Delchambre A, Pascal L, Drancourt M, De Micco P, Sambuc R.* Assessment of the value of repeated point-prevalence surveys for analyzing the trend in nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26(4): 369–73.
11. *Campins M, Vaqué J, Rosselló J, Salcedo S, Durán M, Monge V, et al.* Nosocomial infections in pediatric patients: a prevalence study in Spanish hospitals. EPINE Working Group. *Am J Infect Control* 1993; 21(2): 58–63.
12. *Pittet D, Harbarth S, Ruef C, Francioli P, Sudre P, Pétignat C, et al.* Prevalence and risk factors for nosocomial infections in four university hospitals in Switzerland. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20(1): 37–42.
13. *Mühlemann K, Franzini C, Aebi C, Berger C, Nadal D, Stäbelin J, et al.* Prevalence of nosocomial infections in Swiss children's hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25(9): 765–71.
14. *Struwe J, Dumpis U, Gulbinovic J, Lagergren A, Bergman U.* Healthcare associated infections in university hospitals in Latvia, Lithuania and Sweden: a simple protocol for quality assessment. *Euro Surveill* 2006; 11(7): 167–71.
15. *Ribas RM, Gontijo Filho PP.* Comparing hospital infections in the elderly versus younger adults: an experience in a Brazilian University Hospital. *Braz J Infect Dis* 2003; 7(3): 210–5.
16. *Harbarth S, Ruef C, Francioli P, Widmer A, Pittet D.* Nosocomial infections in Swiss university hospitals: a multi-centre survey and review of the published experience. *Swiss-Noso Network. Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129(42): 1521–8.
17. *Gikas A, Raoumelaki M, Pediaditis J, Nikolaidis P, Levidiotou S, Kartali S, et al.* Hellenic Infection Control Network. Prevalence of nosocomial infections after surgery in Greek hospitals: results of two nationwide surveys. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25(4): 319–24.
18. *Swartz MN.* Hospital-acquired infections: diseases with increasingly limited therapies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91(7): 2420–7.
19. *Babazono A, Kitajima H, Nishimaki S, Nakamura T, Shiga S, Hayakawa M, et al.* Risk factors for nosocomial infection in the neonatal intensive care unit by the Japanese Nosocomial Infection Surveillance (JANIS). *Acta Med Okayama* 2008; 62(4): 261–8.
20. *Horan TC, Andrus M, Dudeck MA.* CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36(5): 309–32.
21. The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision. Geneva: World Health Organization; 1992.
22. *Savičević Lj, Tomanović B, Doroški H, Ilić Z.* Alternations and supplements of ICN Galenika manual for antibiogram typing. Beograd: Institut za imunologiju i virusologiju Torlak; 2000.
23. *Dumpis U, Balode A, Vīgante D, Narbute I, Valinteliene R, Pirags V, et al.* Prevalence of nosocomial infections in two Latvian hospitals. *Euro Surveill* 2003; 8(3): 73–8.
24. *Sadeghifard N, Jalilian FA, Yazdi JZ.* 2006 A Long-period Survey on Nosocomial Infections in Ilam University Hospitals, Iran. *Pak J Biol Sci* 2006; 9(3): 534–9.
25. *Mehta A, Rosenthal VD, Mehta Y, Chakravarthy M, Todi SK, Sen N, et al.* Device-associated nosocomial infection rates in intensive care units of seven Indian cities. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J Hosp Infect* 2007; 67(2): 168–74.
26. *Danchaiwijitr S, Judaeng T, Sripalakij S, Naksawas K, Plipat T.* Prevalence of nosocomial infection in Thailand 2006. *J Med Assoc Thai* 2007; 90(8): 1524–9.
27. *Drndarević D.* Surveillance methods in hospital infections. *Vojnosanit Pregl* 1990; 47(4): 289–93. (Serbian)
28. *Janković S, Carević B.* Epidemiological surveillance of the nosocomial infections at Department for Emergency Medicine of Clinical Center of Serbia. *Acta Infectol Yugoslav* 1998; 3: 257–62.

29. *Starakis I, Marangos M, Gikas A, Pediaditis I, Bassaris H.* Repeated point prevalence survey of nosocomial infections in a Greek university hospital. *J Chemother* 2002; 14(3): 272–8.
30. *Sax H, Pittet D; Swiss-NOSO Network.* Interhospital differences in nosocomial infection rates: importance of case-mix adjustment. *Arch Intern Med* 2002; 162(21): 2437–42.
31. *Graves N, Weinhold D, Tong E, Birrell F, Doidge S, Ramritu P, et al.* Effect of healthcare-acquired infection on length of hospital stay and cost. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28(3): 280–92.
32. *Kaye KS, Schmit K, Pieper C, Sloane R, Caughlan KF, Sexton DJ, et al.* The effect of increasing age on the risk of surgical site infection. *J Infect Dis* 2005; 191(7): 1056–62.
33. *Yoshikawa TT.* Epidemiology and unique aspects of aging and infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2000; 30(6): 931–3.
34. *Hughes AJ, Ariffin N, Huat TL, Abdul Molok H, Hashim S, Sarijo J, et al.* Prevalence of nosocomial infection and antibiotic use at a university medical center in Malaysia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26(1): 100–4.
35. *McGarry SA, Engemann JJ, Schmader K, Sexton DJ, Kaye KS.* Surgical-site infection due to *Staphylococcus aureus* among elderly patients: mortality, duration of hospitalization, and cost. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25(6): 461–7.
36. *Humphreys H, Smyth ET.* Prevalence surveys of healthcare-associated infections: what do they tell us, if anything? *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(1): 2–4.

The paper received on January 27, 2009.



Faktori rizika od pojave metastaza u mozgu kod lokalno odmaklog nemikrocelularnog karcinoma pluća nakon završene hemio-zračne terapije

Risk factors for brain metastases after definitive chemoradiation for locally advanced non-small cell lung cancer

Marina Petrović*, Ilija Tomić†, Dragana Jovanović‡

Klinički centar Kragujevac, *Centar za plućne bolesti, Kragujevac, Srbija;
Vojnomedicinska akademija, †Klinika za plućne bolesti, Beograd, Srbija; ‡Institut za
plućne bolesti i tuberkulozu, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Dok se terapija za lokalno odmakli nemikrocelularni karcinom pluća (NSCLC) poboljšava, metastaze u mozgu ostaju veliki problem. Cilj ove studije bio je analiza faktora rizika od pojave metastaza u mozgu kod bolesnika sa lokalno odmaklim NSCLC nakon hemio-zračne terapije. **Metode.** Analizirani su podaci 150 bolesnika sa neresektabilnim II-IA/IIIB stadijumom NSCLC lečenih kombinovanom hemio i zračnom terapijom. Svi bolesnici bili su bez metastaza u mozgu pre lečenja. Učestalost metastaza u mozgu ispitivana je u zavisnosti od starosti, pola, histološkog tipa, stadijuma bolesti, „performans“ status skale za procenu kvaliteta života bolesnika sa neoplazmom, gubitka telesne težine, hemioterapijskog protokola i redosleda primene. **Rezultati.** Jednogodišnja i dvogodišnja incidencija moždanih metastaza bila je 19 i 31%. Stadijum IIIB bio je povezan sa visokim rizikom moždanih metastaza ($p < 0,004$) u odnosu na stadijum IIIA. Histološki, bolesnici sa neskvamocelularnim tumorom izloženi su značajnom riziku od pojave metastaza u mozgu tokom dvogodišnjeg perioda (32%) ($p < 0,02$). Ispitivanjem terapijskih parametara, jednogodišnji i dvogodišnji rizik od pojave moždanih metastaza kod bolesnika koji su primali hemioterapiju pre radioterapije, iznosio je 27 i 39%, odnosno 15 i 20% kod bolesnika kod kojih radioterapija nije bila odložena ($p < 0,03$). Multivarijantnom analizom, vreme za hemioterapiju ($p < 0,05$) i stadijum IIIA u odnosu na IIIB ($p < 0,01$) bili su statistički značajni. **Zaključak.** Bolesnici sa stadijumom IIIB neskvamocelularnog karcinomoma i sekvencionalnom hemioterapijom imaju značajno višu stopu moždanih metastaza.

Ključne reči:

pluća, nesitnoćelijski karcinom; neoplazme, metastaze; centralni nervni sistem; lečenje kombinovanjem antineoplastika, protokoli; radioterapija.

Abstract

Background/Aim. As therapy for locally advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC) improves, brain metastases (BM) still remain a great problem. The aim of the study was to analyze risk factors for BM in patients with locally advanced NSCLC after chemoradiation therapy. **Methods.** Records for 150 patients with non-resectable stage IIIA/IIIB NSCLC treated with combined chemoradiation therapy were analyzed. All of them had negative brain metastases imaging result before the treatment. Incidence of BM was examined in relation to age, sex, histological type, stage, performance status scale of well-being of cancer patients, weight loss, chemotherapy regimen and chemotherapy timing. **Results.** One- and 2-year incidence rates of BM were 19 and 31%, respectively. Among pretreatment parameters, stage IIIB was associated with a higher risk of BM ($p < 0.004$) *vs* stage IIIA. Histologically, the patients with nonsquamous tumors had an exceptionally high 2-year BM risk rate of 32% ($p < 0.02$). Examining treatment-related parameters, 1-year and 2-year actuarial risk of BM were 27 and 39%, respectively, in the patients receiving chemotherapy before radiotherapy and 15 and 20%, respectively, when radiotherapy was not delayed ($p < 0.03$). On multivariate analysis, timing of chemotherapy ($p < 0.05$) and stage IIIA *vs* IIIB ($p < 0.01$) remained statistically significant. **Conclusion.** Patients with IIIB stage, nonsquamous NSCLC, particularly those receiving sequential chemotherapy, had significantly high BM rates.

Key words:

carcinoma, non-small-cell lung; neoplasm metastasis; central nervous system; antineoplastic combined chemotherapy protocols; radiotherapy.

Uvod

Mozak je često mesto metastaza kod bolesnika sa karcinomom pluća. Mnogobrojna klinička ispitivanja i metaanalize ukazuju da je problem dosta čest posle hemioterapije sa ili bez zračne terapije i da je profilaktička zračna terapija mozga kod bolesnika bez drugih vidljivih promena opravdana¹⁻³. Brzina razvoja metastaza značajno je veća u grupi sa mikrocelularnim karcinomom pluća (SCLC). Učestalost razvoja metastaza u mozgu kod nemikrocelularnog karcinoma pluća (NSCLC) niža je u odnosu na sitnoćelijski karcinom (SCLC), ali je njihova pojava nakon lečenja veliki problem.

Randomizovane studije i metaanalize pokazuju da je rizik od pojave metastaza u mozgu snižen, a preživljavanje poboljšano u lokalno odmaklom NSCLC, kod kombinovanog lečenja koje uključuje hemioterapiju, u poređenju sa samo radioterapijom u III stadijumu NSCLC^{4,5}. Kombinovana hemioterapija udružena sa definitivnom zračnom terapijom može da smanji mogućnost manifestnih metastaza u mozgu, poboljša kvalitet života i dužinu preživljavanja.

Cilj ovog rada bio je da prikaže faktore rizika od pojave metastaza u mozgu kod bolesnika sa lokalno odmaklim NSCLC nakon završenog lečenja.

Metode

Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 150 bolesnika sa lokalno odmaklim NSCLC, III stadijum bolesti, lečenih u Centru za plućne bolesti Kliničkog centra Kragujevac i Klinici za plućne bolesti Vojnomedicinske akademije Beograd u periodu 1999–2007. godine. Histopatološka potvrda bolesti učinjena je na tkivnim uzorcima standardnom hematoksilin-eozin metodom. Histološki potvrđen NSCLC, primenom tumor-nodus metastaza (TNM) klasifikacije, razvrstan je u stadijum IIIA i IIIB. Hemioterapija zasnovana na režimu cisplatin-etopozid ili cisplatin-paklitaksel, vođena je do progresije bolesti, najviše šest ciklusa, sa procenom efekta terapije nakon svaka dva ciklusa. Kada je kod bolesnika IIIA i IIIB (bez izliva u plućima) stadijuma utvrđena progresija bolesti, lečenje je nastavljeno zračnom terapijom (*Split Course*) u TD 55–60 Gy.

Komputerizovana tomografija (KT) centralnog nervnog sistema (CNS) ili magnetna rezonanca (MR) bile su urađene kod svih bolesnika pre početka lečenja. Posttretmanski skrining bio je izveden kod svih bolesnika kod kojih su se pojavili znakovi ili simptomi oboljenja CNS: ispadi u vidnom polju, pojava mučnine i povraćanja, motorni i senzorni ispadi, ispadi u funkciji kranijalnih nerava, nova glavobolja, konfuzija ili konvulzije. Odluka o primeni sekvencionalne ili konkurentne hemioterapije bila je multifaktorijalna. Bolesnici koji su imali značajne simptome lokoregionalne bolesti u najvećem broju počinjali su sa konkurentnom terapijom.

Nakon završenog lečenja bio je procenjivan rizik od pojave metastaza u mozgu kao prvog mesta relapsa. Tegobe zbog progresije bolesti van CNS ili smrt od nekog drugog uzroka nisu bile uzimane u obzir.

Faktori procenjivani univarijantnom analizom kao mogućući rizik od pojave moždanih metastaza bilu su starost (< 60

vs > 60 godina), pol (muškarci vs žene), histološki tip (skvamocelularni vs neskvamocelularni), stadijum bolesti (IIIA vs IIIB), „performans“ status (ECOG PS 0 vs ECOG PS 1), gubitak telesne mase (< 10% vs > 10%), nodusni status (N1 vs N2-N3), hemioterapijski režim (taksani vs netaksani) i redosled primene (sekvencionalna vs konkurentna).

Log-rank test bio je korišćen za univarijantnu analizu.

Multivarijantna analiza urađena je korišćenjem logističkog regresionog modela koji sadrži sve varijable koje su pri univarijantnoj analizi imale statističku značajnost.

Za statističku obradu podataka korišćen je Pearsonov χ^2 test, univarijantna i multivarijantna regresiona analiza. Vrednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom.

Rezultati

Demografske karakteristike i varijable analizirane u ovoj kliničkoj studiji prikazane su u tabeli 1. U ispitivanoj grupi bilo je 150 bolesnika (94 muškaraca i 56 žena), prosečne starosti 63 godine. Raspon godina starosti bio je 32–77 godina. Najveći broj ispitivanih bolesnika imao je skvamocelularni karcinom pluća (56,66%).

Tabela 1
Karakteristike ispitivanih bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom pluća

Karakteristike bolesnika	n (%)
Ukupan broj	150 (100)
Pol	
muški	94 (62,66)
ženski	56 (37,34)
Prosečna starost (god.)	63
*ECOG PS	
0	92 (61,3)
1	58 (38,7)
Stadijum bolesti	
III A	85 (56,6)
III B	65 (43,4)
Histološki tip	
skvamocelularni	85 (56,66)
adenokarcinom	57 (38,0)
bronhoalveolarni	1 (0,67)
krupnoćelijski	7 (4,67)

*ECOG PS – (*Eastern Cooperative Oncology Group*) za „performans“ status skalu za procenu kvaliteta života bolesnika sa neoplazmom

Od 150 lečenih bolesnika sa NSCLC, 29 (19,3%) imalo je metastaze u mozgu u prvoj godini nakon završenog lečenja. Ukupna učestalost metastaza u mozgu u dvogodišnjem periodu bila je 31%. Srednje vreme postavljanja dijagnoze metastaza u mozgu u odnosu na postavljenu dijagnozu NSCLC bilo je 13,4 meseca. Od ukupno 29 bolesnika koji su imali metastaze u mozgu u prvoj godini nakon završenog lečenja kao prvo mesto relapsa, 17 bolesnika (59%) umrlo je od metastatskih promena u CNS ili je u trenutku smrti imalo metastaze u mozgu kao jedino mesto relapsa bolesti.

Faktori rizika od pojave metastaza u mozgu, ispitivani univarijantnom analizom prikazani su u tabeli 2. Univarijantnom analizom pokazano je da značajnu korelaciju sa pojavom moždanih metastaza nakon hemio-zračne terapije imaju stadijum bolesti, histološki tip, nodusni status i redosled terapijskog režima.

Tabela 2

Faktori rizika od pojave metastaza u mozgu kod nemikrocelularnog karcinoma pluća

Varijable	n	Jednogodišnji rizik (%)	Dvogodišnji rizik (%)	Log-rank	Univarijantna analiza <i>p</i>	Multivarijantna analiza <i>p</i>
Pol						
muški	94	16	30	0,55	0,47	
ženski	56	10,5	27			
Starost (god.)						
< 60	84	14	23	0,21	0,29	
> 60	66	18	27			
PS – 0	92	13	26	0,34	0,47	
PS – 1	58	19	29			
Stadijum						
IIIA	85	18	29	0,01	< 0,004	< 0,01
IIIB	65	27	36			
Histološki tip						
skvamocelularni	85	13	25	0,02	< 0,02	< 0,01
neskvamocelularni	65	23	32			
Gubitak telesne mase (%)						
< 10	116	16	24	0,84	0,63	
> 10	34	13	29			
Nodusni status						
N1	62	15	23	0,01	< 0,03	< 0,11
N2–N3	88	29	44			
Hemioterapija (HT)						
Tax-Cis	88	17	26	0,34	0,51	
EP	62	21	32			
Konkurentna HT	85	15	20	0,04	< 0,03	< 0,05
Sekvencionalna HT	65	27	39			

Tax-Cis – paklitaksel-cisplatin; EP – etopozid-cisplatin

U jednogodišnjem i dvogodišnjem periodu bolesnici IIIB stadijuma bolesti imali su statistički značajno višu učestalost metastaza u mozgu u odnosu na IIIA stadijum bolesti ($p < 0,004$).

Jednogodišnji i dvogodišnji rizik od pojave metastaze u mozgu bio je značajno veći kod bolesnika sa sekvencionalnom (27% : 39%) u odnosu na konkurentnu (15% : 20%) terapiju ($p < 0,03$).

Kod bolesnika sa N2–N3 statusom utvrđen je značajno viši jednogodišnji (29%) i dvogodišnji (44%) rizik od pojave

celularni karcinom pluća ($p < 0,01$) i redosled primene terapije ($p < 0,05$) (tabela 2).

Analizom incidencije metastaza u mozgu kod NSCLC u odnosu na histološki tip i nodalni status pokazano je da neskvamocelularni karcinomi sa N2–N3 nodusnim statusom imaju značajno veću jednogodišnju (27%) i dvogodišnju (51%) incidenciju u odnosu na skvamocelularne karcinome sa N1 statusom ($p = 0,003$) (tabela 3).

Tabela 3

Incidencija metastaza u mozgu u odnosu na histološki tip i nodusni status (N) nemikrocelularnog karcinoma pluća

Histologija i N status	Incidencija metastaza u mozgu (%)		
	1 god.	2 god.	<i>p</i>
N1			
skvamocelularni	11	23	0,003
neskvamocelularni	19	25	
N2–N3			
skvamocelularni	14	24	
neskvamocelularni	27	45	

metastaza u odnosu na bolesnike koji su imali N1 status (15% : 23%), ($p < 0,03$).

Ostali faktori rizika koji su ispitivani u ovoj studiji, uključujući starost, pol, „performans“ status, gubitak telesne mase i vrsta hemioterapijskog protokola univarijantnom analizom nisu pokazali povezanost sa pojavom moždanih metastaza (tabela 2).

Multivarijantnom analizom pokazano je da su nezavisni faktori rizika od pojave metastaza u mozgu nakon završene hemio-zračne terapije stadijum bolesti ($p < 0,01$), neskvamo-

Diskusija

Učestalost metastaza u CNS kod bolesnika sa lokalno odmaklim NSCLC koji su lečeni kombinovanom hemio i zračnom terapijom kreće se od 13–54%^{6,7}. Ovi bolesnici imaju rizik od metastaza u CNS kao prvog mesta 15–30%^{8–10}. Rizik od metastaza u CNS povezan je sa histološkim tipom, starosnom dobi, polom i stadijumom bolesti^{11–14}. Neskvamocelularni histološki tipovi, posebno adenokarcinomi i krupnoćelijski karcinomi imaju značajno višu

učestalost celularne^{10,11,14}. Andre i sar.¹⁰ pokazali su da pol, starost, „performans“ status i stadijum bolesti (IIIA i IIIB) nisu bili prediktivni faktori rizika od pojave izolovanih metastaza u mozgu kod bolesnika sa NSCLC.

U našoj studiji učestalost metastaza u mozgu u dvogodišnjem periodu bila je značajno viša u grupi neskvamocelularnih karcinoma. Univarijantnom analizom pokazano je da su histološki tip, stadijum bolesti, nodusni status i redosled terapije značajni faktori rizika od pojave istih kod lokalno odmaklog NSCLC. Stadijum IIIB pokazuje značajno veći broj bolesnika koji nakon završenog lečenja u relapsu imaju metastaze u mozgu.

Dugo je CNS bio priznat kao značajno mesto relapsa u NSCLC. Pregledom baze podataka *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) pokazano je da bolesnici sa odmaklim NSCLC lečeni radioterapijom ili kombinovanom hemio i zračnom terapijom imaju duže preživljavanje, ali i povećani rizik od metastaza u CNS¹⁴. Eberhardt i sar.¹⁵ pronašli su kod 28 bolesnika lečenih kombinovanom hemio i zračnom terapijom 46% metastaza u CNS nakon završenog lečenja.

Skorašnje studije pokazuju da agresivnija hemio i radioterapija mogu značajno da snize učestalost metastaza u CNS naročito u trimodalitetnom lečenju¹⁶. Randomizovane studije i meta-analize podržavaju zaključak da kombinovano lečenje koje uključuje hemioterapiju na osnovu preparata platine, poboljšava preživljavanje u poređenju sa samo radioterapijom^{17,18}.

Danas je jasan stav da je optimalni oblik lečenja selekcionisanih bolesnika sa lokalno proširenim neresktabilnim NSCLC kombinovana hemioterapija udružena sa definitivnom zračnom terapijom^{19,20}. Ovakav oblik lečenja najpodesniji je za bolesnike dobrog opšteg stanja (ECOG 0 ili 1) i sa minimalnim gubitkom telesne mase, manje od 5% u poslednja tri meseca². Preporučena terapijska opcija je zračenje od 60Gy u 30 frakcija tokom šest nedelja u kombinaciji sa hemioterapijom zasnovanom na cisplatinu. Radioterapija vođena trodimenzionalnom KT dodatno povećava terapijski efekat i smanjuje toksične efekte. Zavisno od strategije, primenjena hemioterapija u kombinovanom lečenju može da ima citoreduktivnu ulogu sa eradikacijom udaljenih metastaza ili da potencira efekat zračne terapije (radio-senzitivni efekat) sa ciljem da se poboljša lokalna kontrola ili da objedini efekat potenciranja radioterapije i terapije efikasne na mikrometastaze.

Nedavne studije sugerišu da je konkurentna terapija superiornija u odnosu na sekvencionalnu primenu hemio i zračne terapije kod bolesnika sa lokalno odmaklim NSCLC²²⁻²⁵. Odložena zračna terapija povećava rizik od pojave moždanih metastaza⁸. Slično podacima iz literature, naši podaci pokazuju da sekvencionalna primena hemioterapije ima značajno viši rizik od pojave metastaza u odnosu na konkurentnu hemioterapiju ($p < 0,03$).

Rezultati naše studije pokazali su da bolesnici sa neskvamocelularnim karcinomom pluća i N2-N3 nodusnim statusom imaju značajno višu incidenciju metastaza u mozgu u jednogodišnjem i dvogodišnjem periodu u odnosu na skvamocelularni histološki tip koji ima N1 nodusni status ($p = 0,003$).

Gaspar i sar.²⁶ pokazali su da je dvogodišnji rizik od pojave metastaza u mozgu kod bolesnika sa adenokarcinomom značajno veći u odnosu na grupu skvamocelularnih karcinoma lečenih hemio- i zračnom terapijom (22% : 10%). Značaj histološkog tipa za pojavu moždanih metastaza kod NSCLC pokazali su i mnogi drugi autori⁸⁻¹⁰. Ryan i sar.²⁷ prikazali su seriju bolesnika sa metastazama u mozgu u odnosu na histološki tip 31% mikrocelularni karcinom pluća, 21% adenokarcinom, 21% krupnoćelijski i 8% skvamocelularni karcinom.

U našem radu pokazano je da sekvencionalna terapija ima značajno viši rizik od pojave metastaza u mozgu kod NSCLC, u odnosu na konkurentnu terapiju ($p < 0,03$). Slični rezultati prikazani su i u radu Robnnetta i sar.⁸.

Primena novije generacije citostatskih lekova ne utiče na sniženu učestalost pojave metastaza u mozgu kod NSCLC, nakon završene hemio- i radioterapije²⁶. Rezultati naše studije pokazali su da je incidencija metastaza u mozgu u dvogodišnjem periodu kod NSCLC lečenih hemioterapijom po protokolu pakslitaksel-cisplatin, bila 26%, u odnosu na 32% sa protokolom cisplatin-etopozidom ($p = 0,51$).

Zaključak

Metastaze u mozgu česte su kod bolesnika sa prethodno lečenim, lokalno odmaklim NSCLC. Bolesnici sa neskvamocelularnim histološkim tipom, stadijumom IIIB i sekvencionalnom hemioterapijom imaju značajno višu stopu moždanih metastaza.

L I T E R A T U R A

1. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, Rivière A, Chomy P, Monnet I, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(3): 183–90.
2. Gregor A, Cull A, Stephens RJ, Kirkpatrick JA, Yarnold JR, Girling DJ, et al. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomised trial. *Eur J Cancer* 1997; 33(11): 1752–8.
3. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999; 341(7): 476–84.
4. Stinchcombe TE, Fried D, Morris DE, Socinski MA. Combined modality therapy for stage III non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2006; 11(7): 809–23.
5. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1996; 14(4): 1065–70.
6. Robnett TJ, Machtay M, Stevenson JP, Algaazy KM, Hahn SM. Factors affecting the risk of brain metastases after definitive chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(5): 1344–9.
7. Law A, Karp DD, Dipetrillo T, Daly BT. Emergence of increased cerebral metastasis after high-dose preoperative radiotherapy

- with chemotherapy in patients with locally advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2001; 92(1): 160–4.
8. *Robnett TJ, Machtay M, Stevenson JP, Algezy KM, Hahn SM.* Factors affecting the risk of brain metastases after definitive chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(5): 1344–9.
 9. *Ceresoli GL, Reni M, Chiesa G, Carretta A, Schipani S, Passoni P, et al.* Brain metastases in locally advanced nonsmall cell lung carcinoma after multimodality treatment: risk factors analysis. *Cancer* 2002; 95(3): 605–12.
 10. *Andre F, Grunenwald D, Pujol JL, Girard P, Dujon A, Brouchet L, et al.* Patterns of relapse of N2 nonsmall-cell lung carcinoma patients treated with preoperative chemotherapy: should prophylactic cranial irradiation be reconsidered? *Cancer* 2001; 91(12): 2394–400.
 11. *Sheehan JP, Sun MH, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD.* Radiosurgery for non-small cell lung carcinoma metastatic to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing patient survival time and local tumor control. *J Neurosurg* 2002; 97(6): 1276–81.
 12. *Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al.* Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(4): 745–51.
 13. *Agboola O, Benoit B, Cross P, Da Silva V, Esche B, Lesink H, et al.* Prognostic factors derived from recursive partition analysis (RPA) of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials applied to surgically resected and irradiated brain metastatic cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(1): 155–9.
 14. *Cox JD, Scott CB, Byhardt RW, Emami B, Russell AH, Fu KK, et al.* Addition of chemotherapy to radiation therapy alters failure patterns by cell type within non-small cell carcinoma of lung (NSCCL): analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43(3): 505–9.
 15. *Eberhardt W, Wilke H, Stuschke M, Stamatidis G, Harstrick A, Menker H, et al.* Preoperative chemotherapy and chemoradiotherapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy followed by surgery in locally advanced (LAD) inoperable NSCLC stages IIIA and IIIB: The value of PCI. *Lung Cancer* 1997; 18: 65.
 16. *Mamon HJ, Yeap BY, Jänne PA, Reblando J, Shragar S, Jaklitsch MT, et al.* High risk of brain metastases in surgically staged IIIA non-small-cell lung cancer patients treated with surgery, chemotherapy, and radiation. *J Clin Oncol* 2005; 23(7): 1530–7.
 17. *Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al.* Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000; 117(2): 358–64.
 18. *Vokes EE, Gordon GS, Rudin CM, Mauzer AM, Watson S, Krauss S, et al.* A phase II trial of 9-aminocaptothecin (9-AC) as a 120-h infusion in patients with non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs* 2001; 19(4): 329–33.
 19. *Girard N, Mornex F.* Chemoradiation for locally advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Radiother* 2007; 11(1–2): 67–76. (French)
 20. *Martins RG.* Treatment of locally advanced non-small cell lung cancer with combination of chemotherapy and radiation. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26(3): 273–7.
 21. *Reboul FL.* Radiotherapy and chemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: preclinical and early clinical data. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18(1): 41–53.
 22. *Curran AJ, Scott C, Langer C, Komaki R, Lee JS, Hanser S, et al.* Phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients (pts) with unresected stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 1891a.
 23. *Furuse K, Fukuoka M, Kawabara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al.* Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(9): 2692–9.
 24. *Lee DH, Han JY, Cho KH, Pyo HR, Kim HY, Yoon SJ, et al.* Phase II study of induction chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine followed by concurrent chemoradiotherapy with oral etoposide and cisplatin in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(4): 1037–44.
 25. *Chen Y, Okunieff P.* Radiation and third-generation chemotherapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18(1): 55–80.
 26. *Gaspar LE, Chansky K, Albain KS, Vallieres E, Rusch V, Crowley JJ, et al.* Time from treatment to subsequent diagnosis of brain metastases in stage III non-small-cell lung cancer: a retrospective review by the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(13): 2955–61.
 27. *Ryan GF, Ball DL, Smith JG.* Treatment of brain metastases from primary lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(2): 273–8.

Rad primljen 9. XII 2008.



Srčani troponin kao biohemijski pokazatelj perinatalne asfiksije i hipoksičke lezije miokarda

Cardiac troponin as biochemical marker of perinatal asphyxia and hypoxic myocardial injury

Aleksandra M. Simović*, Jasmina Knežević*, Zoran Igrutinović*,
Nadežda Stojanović*, Sanja Kocić†

*Klinički centar Kragujevac, Pedijatrijska klinika, Kragujevac, Srbija;

†Medicinski fakultet, Kragujevac, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Postasfiktička lezija miokarda kod novorođene dece može biti klinički neprimetna. Poslednjih godina raste interesovanje za primenu srčanog troponina I (cTnI), u proceni perinatalne asfiksije i hipoksičke lezije miokarda. Cilj ove studije bio je da se utvrdi povezanost ranog porasta nivoa cTnI sa krajnjim ishodom kod vitalno ugrožene asfiktične novorođenčadi. **Metode.** Prospektivnom studijom bilo je obuhvaćeno 78 ispitanika podeljenih u III grupe. Grupa I obuhvatala je 39 novorođenčadi (24 prevremeno rođenih i 15 u terminu) sa dijagnozom perinatalne asfiksije i kompletnim oporavkom ili sa neurološkim sekvelama, ali bez smrtnog ishoda. Grupa II obuhvatala je 10 novorođenčadi (6 prevremeno rođenih i 4 u terminu) sa dijagnozom perinatalne asfiksije praćene teškom kardiorespiratornom insuficijencijom ili multiorganskom disfunkcijom (3 ili više organa) i obaveznim smrtnim ishodom. Grupa III obuhvatala je 29 zdrave, terminske novorođenčadi. Svim ispitanicima određen je nivo cTnI u serumu tokom prva 24–48 h po rođenju. **Rezultati.** U grupi I zabeležena je statistički znatno viša srednja vrednost cTnI ($0,082 \pm 0,166 \mu\text{g/l}$) u odnosu na grupu III (zdrava novorođenčad). U grupi I primenu inotropa zahtevalo je 16/39, a primenu konvencionalne ventilacije 21/39 novorođenčadi. U grupi II zabeležena je najviša srednja vrednost cTnI od $0,425 \pm 0,307 \mu\text{g/L}$, a svi ispitanici zahtevali su primenu konvencionalne ventilacije i inotropa. U grupi III zabeležena je najniža srednja vrednost cTnI ($0,0186 \pm 0,0286 \mu\text{g/L}$). **Zaključak.** Porast nivoa cTnI u serumu mogao bi da se koristi kao marker perinatalne asfiksije i prediktor eventualnih posledica i/ili smrtnog ishoda.

Ključne reči:

troponin I; miokard, ishemija; novorođenče, asfiksija.

Abstract

Background/Aim. Myocardial cell lesion in newborns may be clinically occult. In recent years there has been shown growing interest in the use of cardiac troponin-I (cTnI) in relation to perinatal asphyxia and hypoxic myocardial lesion. The aim of this study was to determine a relationship between high cTnI levels and outcome in critically ill newborns with perinatal asphyxia. **Methods.** In this study 78 patients were divided into three groups. The group I included 39 newborns (15 term and 24 preterm) with perinatal asphyxia, with no deaths, only full or partial (with some neurological sequels) recovery. The group II included 10 newborns (6 preterm and 4 term), with perinatal asphyxia who died, with critical cardio-respiratory problems and multiorgan dysfunction. The group III included 29 healthy term newborns. A level of cTnI in all three groups was measured within 24–48 hours after delivery. **Results.** A statistically significant higher value of cTnI ($0.082 \mu\text{g/l} \pm 0.166$) was found in group I than in the group III (healthy newborns). In the group I, 21/39 newborns required respiratory and 16/39 required pressure support. In the group II, the largest average value of cTnI of 0.425 ± 0.307 was found. All of the newborns in the group II required respiratory and pressure support. In the group III the lowest average value of cTnI ($0.0186 \mu\text{g/L} \pm 0.0286$) was found. **Conclusions.** High cTnI levels could be used as markers of perinatal asphyxia and even as predictors of future outcomes and/or mortality.

Key words:

troponin I; myocardial ischemia; asphyxia neonatorum.

Uvod

Ishemija i nekroza miokarda sreće se kod 25–51% novorođene dece u sklopu perinatalne asfiksije¹. Delovanje as-

fiksije na kardiovaskularni sistem novorođenčeta, klinički se ispoljava najčešće u vidu tranzitorne miokardne ishemije koja, uglavnom, ima dobru prognozu i ne ostavlja posledice^{2–6}. Sa druge strane, asfiksija može da dovede do uspore-

nog prelaska fetalnog na neonatalni tip cirkulacije, a u najtežim slučajevima do kompletnog cirkulatornog kolapsa i teške kongestivne srčane insuficijencije⁷⁻¹⁰.

Osnovni uzrok srčane insuficijencije kod asfikičkog novorođenčeta je „hipoksičko-hipotenzivna ishemijska lezija sa nekrozom“². Ishod zavisi kako od stepena oštećenja srčanog mišića, tako i od stepena oštećenja drugih vitalnih organa^{2, 7-10}.

Poslednjih godina u porastu je interesovanje za primenu biohemijskih markera za detekciju klinički nemanifestne lezije miokarda¹¹⁻¹⁷. Pored srčanih troponina I i T (cTnI i cTnT) kao visokosenzitivnih (96–99%) i specifičnih (78–88%) markera miokardne nekroze^{3, 5, 13, 16-20}, korišćeni su i drugi standardni biohemijski markeri: kreatin kinaza (CK), CK-MB i CK-MM izoforme, laktat dehidrogenaza (LDH), aatrijalni natriuretski peptid (ANP), moždani natriuretski peptid (BNP), NT pro BNP, mijeloperoksidaza, miogloblin, *fatty acid-binding protein* (FABP), *glycogen phosphorylase* BB (GPBB), visokospecifični faktori inflamacije (CRP, fibrinogen, interleukin 6, citokini, ICAM) i dr.^{9, 20-27}.

Za razliku od odraslih, kod novorođene dece ne postoji dovoljan broj kliničkih studija koje koriste primenu cTnI i drugih biohemijskih markera za kvantitativnu procenu hipoksičke lezije miokarda i perinatalne asfiksije, niti su utvrđene njihove referentne vrednosti^{1, 5, 10-16, 21-31}.

Cilj ove studije bio je da se utvrdi da li se nivo cTnI u serumu može koristiti u proceni perinatalne asfiksije i hipoksičke lezije miokarda u jedinicama intenzivne neonatalne nege.

Metode

Prospektivnom studijom koja je obavljena u Centru za neonatologiju Pedijatrijske klinike i porodilištu Ginekološko-akušerske klinike u Kliničkom centru Kragujevac, u periodu od avgusta 2007. do maja 2008. god., obuhvaćeno je 78 ispitanika koji su bili podeljeni u tri grupe. Grupa I obuhvatala je 39 novorođenčadi, 22 muškog i 17 ženskog pola, 24 prevremeno rođenih i 15 rođenih u terminu, telesne mase od 770 do 4 000 g, koji su po definiciji imali kliničke znake postasfikičnog sindroma (Apgar skor u 1. minutu manji od 4, a u 5. manji od 7), sa kompletnim oporavkom ili sa neurološkim sekvellama (leukomalacija i/ili intrakranijalna hemoragija),

ali bez smrtnog ishoda. Grupa II obuhvatala je 10 novorođenčadi, 5 muškog i 5 ženskog pola, 6 prevremeno rođenih i 4 rođena u terminu, telesne mase od 570 do 4 350 g, Apgar skor u 1. minuta manji od 4, a u 5. manji od 7, sa razvojem teške kardiorespiratorne ili multiorganske insuficijencije (tri ili više organa) i obaveznim smrtnim ishodom. Grupa III obuhvatala je 29 novorođenčadi, 14 muškog i 15 ženskog pola, rođeni iz normalne trudnoće i porođaja u terminu, gestacijske starosti od 38 do 41 nedelje, telesne mase od 3 100 g do 3 950 g, Apgar skora u 5. minutu 9 ili 10.

Iz studije su bila isključena novorođena deca sa urođenim srčanim manama, hromozomskim aberacijama, ili dokazanom sepsom (pozitivna hemokultura), sa ciljem da se izbegne porast troponina druge etiologije.

Svoj deci određen je nivo cTnI u serumu, tokom prva 24–48 h po rođenju, tehnikom *immunoassay*, u laboratoriji Kliničkog centra u Kragujevcu, na aparatu mini Vidas firme bioMerieux (Yunycor u Srbiji), ultra metodom, sa mogućnošću ponavljanja na 4 sata. Normalnim nalazom, u ovoj laboratoriji, smatra se vrednost cTnI-ultra < 0,01 µg/L, a graničnim referentnim vrednostima od 0,01–0,16 µg/L.

Statistička obrada dobijenih podataka izvršena je Studentovim *t*-testom (Gosset) i Fišerovim (Fisher) testom, a za ispitivanje povezanosti praćenih parametara korišćen je koeficijent linearne korelacije.

Rezultati

Grupu I, grupu bolesne, tj. asfikične novorođenčadi (bez smrtnog ishoda) činilo je 39 ispitanika, prosečne gestacijske starosti 34,9 ± 4,855 nedelja, prosečne telesne mase 2 440 ± 958,2 grama i prosečnog Apgar skora u 5. minutu 5,0 ± 2,096 (tabela 1). Srednja vrednost cTnI u ovoj grupi ispitanika iznosila je 0,082 ± 0,166 µg/L, sa rasponom od minimalno < 0,01 do maksimalno 0,86 µg/L (tabela 2).

Primenu mehaničke ventilacije (sa i bez primene inotropa) zahtevao je 21 od 39 ili 53,8% ispitanika, a prosečan broj dana primenjene mehaničke ventilacije iznosio je 8,18 ± 11,53 dana, sa rasponom od minimalno 5 do maksimalno 44 dana. Prosečan nivo cTnI, u grupi asfikične novorođenčadi, koja su zahtevala kardio-respiratornu potporu iznosio je 0,176 ± 0,27 µg/L.

Tabela 1

Prosečne vrednosti telesne mase (TM), gestacijske starosti (GN) i Apgar skora (AS) u posmatranim grupama

Ispitanici	Broj ispitanika	$\bar{x} \pm SD$			<i>p</i>
		TM (g)	GN (nedelja)	AS (u 5. min.)	
Umrli	10	2 566 ± 1 407	34 ± 6,04	4 ± 2,976	> 0,05*
Bolesni	39	2 440 ± 958,2	34,9 ± 4,855	5 ± 2,096	
Zdravi	29	3 506 ± 321,37	40,1 ± 0,907	9,03 ± 0,325	< 0,05**

p* – značajnost razlike između bolesnih i umrlih u analiziranim varijablama (TM, GN i AS); *p* – značajnost razlike između zdravih i bolesnih, odnosno zdravih i umrlih

Tabela 2

Prosečne vrednosti nivoa srčanog troponina I – cTnI u posmatranim grupama

Ispitanici	Broj ispitanika	$\bar{x} \pm SD$		<i>p</i>	
		cTnI (µg/L)	Studentov <i>t</i> -test	Fisherov test	
Umrli	10	0,425 ± 0,307	< 0,05	< 0,05***	
Bolesni	39	0,08187 ± 0,166	< 0,05	< 0,01**	
Zdravi	29	0,0186 ± 0,0286	< 0,05	< 0,01*	

p* – značajnost razlike između zdravih i bolesnih; *p* – značajnost razlike između zdravih i umrlih;

****p* – značajnost razlike između bolesnih i umrlih

Detaljnijom analizom ovih ispitanika ustanovljeno je da primenu mehaničke ventilacije bez primene inotropna zahtevalo 10 od 39 ili 25,64% ispitanika. Kod njih je zabeležen značajan porast nivoa cTnI u serumu od $0,099 \pm 0,27 \mu\text{g/L}$ (tabela 3).

Korelacija nivoa cTnI u serumu sa telesnom masom, gestacijskom starošću i Apgar skorom u 5. minutu, u analiziranim grupama, prikazana je koeficijentima linearne korelacije u tabeli 4.

Tabela 3
Prosečne vrednosti telesne mase (TM), gestacijske starosti (GN) i Apgar skora (AS) u grupi bolesne (asfiktične) novorođenčadi, u korelaciji sa primenom konvencionalne ventilacije i/ili inotropna

Tretman	$\bar{x} \pm \text{SD}$					<i>p</i> Fisherov test
	Broj ispitanika	TM (g)	GN (nedelja)	AS (u 5. min.)	cTnI ($\mu\text{g/L}$)	
a, b	11	$1\,954 \pm 1\,077,7$	$32 \pm 4,93$	$5 \pm 2,55$	$0,085 \pm 0,13$	$> 0,05^{**}$
b, c	5	$2\,646,15 \pm 617,79$	$36,7 \pm 2,1$	$6 \pm 2,97$	$0,069 \pm 0,089$	
a, d	10	$2\,360,9 \pm 1014,8$	$33,5 \pm 4,98$	$5 \pm 1,35$	$0,099 \pm 0,27$	$< 0,05^*$
c, d	13	$3\,050 \pm 807,29$	$38,9 \pm 3,24$	$6 \pm 1,85$	$0,065 \pm 0,06$	

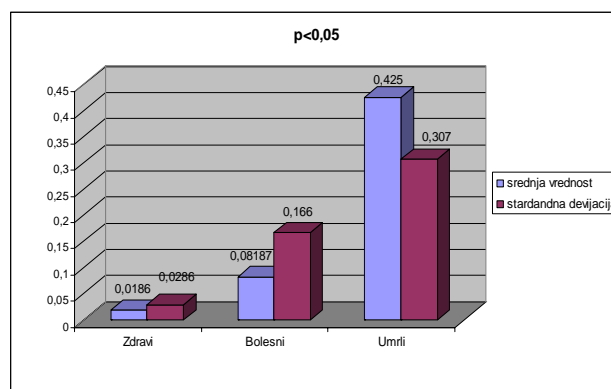
p* – između grupa (a, d) i (c, d) postojala je značajna razlika u nivou cTnI, telesnoj masi (TM) i gestacijskoj starosti (GN), ali ne i u AS; *p* – između grupa (a, b) i (b, c); u preostalim kombinacijama nije uočena značajna razlika u nivou cTnI i AS, ali je između grupa (a, b) i (c, d) postojala značajna razlika ($p < 0,01$) u TM i GN

a – primena konvencionalne ventilacije; b – primena inotropna; c – bez primene konvencionalne ventilacije; d – bez primene inotropna

Primenu inotropna (tenzija ispod P_{10} za gestacijsku starost i telesnu masu) zahtevalo je 16 od 39 ili 41,03% ispitanika. Istovremenu primenu mehaničke ventilacije i inotropna zahtevalo je 11 od 39 ili 28,21% ispitanika, dok je kod 5 od 39 ili 12,82% ispitanika primenjen samo inotrop. Prosečan nivo cTnI, kao i ostale osnovne karakteristike ispitanika (telesna masa, gestacijska starost i Apgar skor u 5. minuta), prikazani su u tabeli 3.

Kardiorespiratornu potporu nije zahtevalo 13 od 39 ili 33,33% ispitanika, a prosečan nivo cTnI kod ovih ispitanika bio je najniži i iznosio $0,065 \pm 0,06 \mu\text{g/L}$.

Grupu II, grupu asfiktične novorođenčadi, sa smrtnim ishodom činilo je 10 ispitanika, prosečne gestacijske starosti $34 \pm 6,04$ nedelja, prosečne telesne mase $2\,566 \pm 1\,407$ g i prosečnog Apgar skora u 5. minutu $4 \pm 2,976$ (tabela 1). Srednja vrednost cTnI, u ovoj grupi ispitanika, iznosila je



Sl. 1 – Prikaz prosečnih vrednosti i standardne devijacije nivoa troponina I (cTnI) u serumu u posmatranim grupama ($\mu\text{g/L}$)

Tabela 4
Korelacija nivoa srčanog troponina-I (cTnI) u serumu sa telesnom masom (TM), gestacijskom starosti (GN) i Apgar skorom (AS)

Ispitanici	Pirsonovi koeficijenti korelacije			<i>p</i>
	TM (g)	GN (nedelja)	AS (u 5. min.)	
Umrli	-0,03	-0,20	0,588*	
Bolesni	0,0945	0,1487	-0,129	$> 0,05$
Zdravi	-0,2308	0,1973	-0,033	

*najviši stepen korelacije niskog AS i porasta nivoa cTnI zabeležen je u grupi umrle dece

$0,425 \pm 0,307 \mu\text{g/L}$, sa rasponom od minimalno 0,14 do maksimalno $0,96 \mu\text{g/L}$ (tabela 2).

Istovremenu primenu inotropna i mehaničke ventilacije zahtevalo je svih 10 ispitanika. Prosečan broj dana primenjene mehaničke ventilacije iznosio je $14,9 \pm 23,7$ dana, sa rasponom od minimalno jednog do maksimalno 76 dana.

Grupu III, grupu zdrave novorođenčadi činilo je 29 ispitanika, prosečne gestacijske starosti $40,1 \pm 0,907$ nedelja, telesne mase $3\,506 \pm 321,37$ grama i Apgar skora u 5. minutu $9,03 \pm 0,325$ (tabela 1). Prosečan nivo cTnI u serumu, u ovoj grupi iznosio je $0,0186 \pm 0,0286 \mu\text{g/L}$, sa rasponom od minimalno $< 0,01$ do maksimalno $0,12 \mu\text{g/L}$ (tabela 2, sika 1).

Diskusija

Poslednjih godina za dokazivanje akutnog infarkta miokarda u laboratoriji Kliničkog centra u Kragujevcu koristi se druga generacija srčanog troponina I, troponin assys cTnI-ultra, prema preporukama *The European Society of Cardiology and American College of Cardiology* (ESC/ACC). Troponin I-ultra predstavlja visokosenzitivni (96%) i visokospecifičan (94%) marker hipoksične lezije i nekroze miokarda i kod odraslih se koristi kao zlatni standard. Prema novijim studijama, kao *cut off* vrednost cTnI ultra, u serumu (99%), u zdravoj odras-

loj populaciji predložen je nivo od 0,04 $\mu\text{g/L}$, na hipoksičku leziju miokarda ukazuju vrednosti od 0,04 do 0,49 $\mu\text{g/L}$, dok vrednosti $> 0,5 \mu\text{g/L}$, dokazuju akutni infarkt miokarda³².

Merenje serumske koncentracije cTnI kod novorođene dece još uvek se ne koristi rutinski za procenu subkliničke i klinički manifestne hipoksije miokarda i perinatalne asfiksije. Ova studija imala je za cilj da proceni koliko bi bilo opravdano korišćenje ovog biohemijskog markera kao kliničkog markera asfiksije i hipoksičke lezije miokarda u jedinicama intenzivne neonatalne nege.

Prema podacima iz literature, srednje vrednosti cTnI ($> P_{95}$), kod zdrave, terminske novorođenčadi variraju od minimalno 0,01 do čak 3,0 $\mu\text{g/L}$. Većina studija sugeriše kao limit koncentraciju cTnI od 1,8 $\mu\text{g/L}$ ^{4, 11, 12, 15}. Ovako velike varijacije serumske koncentracije cTnI kod zdrave, terminske novorođenčadi, Trevisanuto i sar.^{4, 5, 11} objašnjavaju variranjem vremenskog intervala uzimanja uzoraka za analizu, eventualnim prisutvom hiperbilirubinemije, hemolize, bubrežnih oboljenja, dugotrajnom primenom tokolitikata ili preeklampsijom majke.

U našem radu, metodom slučajnog uzorka, u porodilištu Ginekološko-akušerske klinike, Kliničkog centra u Kragujevcu, izdvajana su zdrava, terminska novorođenčad, kod kojih je iz etičkih razloga, uziman uzorak krvi za analizu iz umbilikalne vene, neposredno po rođenju. U ovoj grupi, zabeležena je najniža srednja vrednost cTnI ($0,0186 \pm 0,0286 \mu\text{g/L}$), slično rezultatima drugih autora¹⁰⁻¹².

Ispitanici koji su činili grupu asfiktične novorođenčadi sa i bez smrtnog ishoda, izdvajani su prema navedenim kriterijumima u Odeljenju intenzivne nege, Centra za neonatologiju, Pedijatrijske klinike, Kliničkog Centra u Kragujevcu. Telesna masa, gestacijska starost i Apgar skor u 5. minutu, u grupi bolesne tj. asfiktične novorođenčadi bez smrtnog ishoda, bili su očekivano znatno niži u odnosu na grupu zdrave novorođenčadi, dok se navedene varijable nisu značajno razlikovale u odnosu na grupu asfiktične novorođenčadi sa smrtnim ishodom.

Asfiktičnoj novorođenčadi, sa i bez smrtnog ishoda, uzorci krvi za analizu uzimani su u prva 24–48 h postnatalnog života, iz periferne vene, prilikom uzimanja drugih rutinskih analiza, jer se najčešće radilo o deci koja su transportovana iz udaljenih porodilišta. Sa druge strane, zbog teškog opšteg stanja, (stanje šoka, diseminovana intravaskularna koagulacija i dr), ili kada se radilo o ekstremno nezreloj deci, (telesna masa $< 1\ 000$ grama i gestacijska starost < 28 nedelja), bilo je otežano uzimanje uzoraka, pa su se analize ponavljale $> 24-48$ h.

Analizom prosečnih vrednosti nivoa cTnI u serumu, u grupi bolesne tj. asfiktične novorođenčadi (bez smrtnog ishoda), zabeležen je statistički znatno viši nivo cTnI, u odnosu na grupu zdrave novorođenčadi ($0,082 \pm 0,166 \mu\text{g/L}$). Porast nivoa cTnI u ovoj grupi nije bio u značajnijoj korelaciji sa telesnom masom, gestacijskom starošću i Apgar skorom. Ovakvi rezultati ukazuju da bi se cTnI, kao visokosenzitivni i specifičan marker hipoksičke lezije miokarda mogao koristiti i za retrospektivnu dijagnozu perinatalne asfiksije^{14, 15, 33-38}.

U podgrupi asfiktične novorođenčadi, koja su zahtevala primenu konvencionalne mehaničke ventilacije, sa (11 od 21) i bez primene inotropa (10 od 21 ispitanika), zabeležen je statistički značajan porast nivoa cTnI ($p < 0,05$). Analizom gestacijske starosti uočeno je da su prevremeno rođena deca, (16 od 21 ispitanika ili 76,19%), statistički znatno češće zahtevala primenu mehaničke ventilacije u odnosu na terminsku novorođenčad ($p < 0,01$). Prema podacima iz literature, respiratorni distres sindrom kod prevremeno rođene dece često je udružen sa perinatalnom asfiksijom i direktno dovodi do smanjene arterijske oksigenacije, dok, sa druge strane, indirektno, primena konvencionalne mehaničke ventilacije ponekad može doprineti smanjenju cardiac outputa^{12, 14, 22-26}.

Porast nivoa cTnI, ali nešto manji od očekivanog, zabeležen je i u podgrupi dece koja su istovremeno zahtevala primenu mehaničke ventilacije i inotropa. Analizom gestacijske starosti uočeno je da su ekstremno nezrela novorođenčad činila 10 od 16 ili čak 62,5% ispitanika, koji su zahtevali primenu inotropa.

Hipotenzija usled hipovolemije, uz često pridruženu hipotermiju, hipoglikemiju i hipokalcemiju, kod ekstremno nezrele dece povećava potrošnju kiseonika i dodatno snižava kontraktilnost srčanog mišića^{2, 35-40}. I pored toga, u našem radu nije ustanovljen značajniji porast nivoa cTnI, kod ovih ispitanika ($0,01-0,04 \mu\text{g/L}$), što se se donekle može tumačiti nezrelošću miocita. Sa druge strane, puna ekspresija troponinske frakcije cTnI nalazi se tek posle 9 meseci postnatalnog života, pa se iz tih razloga metoda merenja frakcije cTnI smatra nedovoljno senzitivnom, kod novorođene dece. El-Khuffash i sar.⁴¹ kao znatno pouzdaniju metodu predlažu merenja frakcije cTnT, kao jednostavan, ekonomičan i brz postupak, što mi, kao alternativu, iz objektivnih razloga nismo bili u mogućnosti da primenimo (ova metoda se ne koristi u laboratoriji Kliničkog centra u Kragujevcu).

Ipak, i mali porast nivoa cTnI u serumu mogao bi da posluži da se dijagnostički izdvoji posebna podgrupa ekstremno nezrele dece, sa mogućim fokalnim oštećenjem miokarda.

U grupi asfiktične novorođenčadi sa smrtnim ishodom, zabeležen je najveći porast serumske koncentracije cTnI ($0,425 \pm 0,307$), u našem radu. Takođe, u ovoj grupi zabeležena je i najveća korelacija porasta nivoa cTnI u serumu sa niskim Apgar skorom ($0,588$), što nije rezultiralo statističkom značajnošću, najverovatnije zbog malog broja ispitanika, kod kojih je ishod bio fatalan.

Porast nivoa cTnI bio je direktno povezan sa primenom konvencionalne mehaničke ventilacije i inotropa, što ukazuje da rani porast nivoa cTnI u serumu, kod kritično obolele novorođenčadi, može da ukaže na značajne posledice, pa i smrtni ishod⁴¹⁻⁴⁴.

Zaključak

Nivo cTnI u serumu statistički se značajno razlikovao u posmatranim grupama: najniži nivo zabeležen je u grupi zdrave novorođenčadi, znatno viši u grupi asfiktične novorođenčadi bez smrtnog ishoda, a najviši u grupi asfiktične novorođenčadi sa smrtnim ishodom. Time je potvrđeno da bi se nivo cTnI u serumu mogao koristiti u proceni perinatalne as-

fiksije i hipoksičke lezije miokarda, sa mogućnošću predviđanja značajnih posledica, pa i smrtnog ishoda. Nagli porast koncentracije cTnI u serumu, kod kritično obolele novorođenčadi, bio je povezan sa primenom mehaničke ventilacije i inotropa, dok nije bio u značajnijoj korelaciji sa telesnom masom, gestacijskom starošću i Apgar skorom u 5. min. To ukazuje da bi cTnI mogao imati veću prediktivnu vrednost od Apgar skora, kao kliničkog markera asfiksije.

Na kraju, možemo da zaključimo da bi rutinsko određivanje srčanog troponina u serumu, u jedinicama intenzivne neonatalne nege, doprinelo boljoj proceni perinatalne asfiksije, smanjenju mogućih sekvela, a time i perinatalnog morbiditeta i mortaliteta.

Dobijeni rezultati merenja nivoa cTnI mogli bi da posluže kao osnova za dalja klinička istraživanja u cilju uvođenja novih pouzdanih laboratorijskih merenja.

L I T E R A T U R A

1. *Araújo K, da Silva J, Saúdo A, Kopelman B.* Plasma concentrations of cardiac troponin I in newborn infants. *Clin Chem* 2004; 50(9): 1717–8.
2. *Gligorović S.* Perinatal asphyxia and reanimation. Belgrade: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1981. Thesis (Serbian)
3. *Carter BS, Haverkamp AD, Merenstein GB.* The definition of acute perinatal asphyxia. *Clin Perinatol* 1993; 20(2): 287–304.
4. *Vento M, Sastre J, Asensi MA, Viña J.* American Thoracic Society. Understanding Cardiac Troponin T in the Newborn Period. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 816a–7.
5. *Trevisanuto D, Picco G, Golin R, Dogliani N, Altinier S, Zaninotto M, et al.* Cardiac troponin I in asphyxiated neonates. *Biol Neonate* 2006; 89(3): 190–3.
6. *Szymankiewicz M, Matuszczyk-Wleklak M, Vidyasagar D, Gadziński J.* Retrospective diagnosis of hypoxic myocardial injury in premature newborns. *J Perinat Med* 2006; 34(3): 220–5.
7. *Clark SJ, Newland P, Yoxall CW, Subbedar NV.* Concentrations of cardiac troponin T in neonates with and without respiratory distress. *Arch Dis Child* 2004; 89: 348–52.
8. *Vento M, Sastre J, Asensi MA, Viña J.* Room-air resuscitation causes less damage to heart and kidney than 100% oxygen. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1393–8.
9. *Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al.* Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350(7): 655–63.
10. *McAuliffe F, Mears K, Fleming S, Grimes H, Morrison JJ.* Fetal cardiac troponin I in relation to intrapartum events and umbilical artery pH. *Am J Perinatol* 2004; 21(3): 147–52.
11. *Baum H, Hinze A, Bartels P, Neumeier D.* Reference values for cardiac troponins T and I in healthy neonates. *Clin Biochem* 2004; 37(12): 1079–82.
12. *Türker G, Babaoglu K, Gökalp AS, Sarper N, Zengin E, Arisoy AE.* Cord blood cardiac troponin I as an early predictor of short-term outcome in perinatal hypoxia. *Biol Neonate* 2004; 86(2): 131–7.
13. *Sasse S, Brand NJ, Kyprianou P, Dhoot GK, Wade R, Arai M, et al.* Troponin I gene expression during human cardiac development and in end-stage heart failure. *Circ Res* 1993; 72(5): 932–8.
14. *Higgins JP, Higgins JA.* Elevation of cardiac troponin I indicates more than myocardial ischemia. *Clin Invest Med* 2003; 26(3): 133–47.
15. *Gaęę DC, Collinson PO.* Cardiac troponin I should be interpreted with caution in paediatric neonatal patients. Concerning Türker et al.: 'Cord blood cardiac troponin I as an early predictor of short-term outcome in perinatal hypoxia'. *Biol Neonate* 2005; 87(1): 19.
16. *Clark SJ, Newland P, Yoxall CW, Subbedar NV.* Cardiac troponin T in cord blood. *Arch Dis Child* 2001; 84: F34–F37.
17. *Hetland O, Dickstein K.* Cardiac troponins I and T in patients with suspected acute coronary syndrome: a comparative study in a routine setting. *Clin Chem* 1998; 44(7): 1430–6.
18. *Möller JC, Thielsen B, Schaible TF, Reiss I, Kohl M, Welp T, et al.* Value of myocardial hypoxia markers (creatinine kinase and its MB-fraction, troponin-T, QT-intervals) and serum creatinine for the retrospective diagnosis of perinatal asphyxia. *Biol Neonate* 1998; 73(6): 367–74.
19. *Mäkitallio K, Vuolteenaho O, Jouppila P, Räsänen J.* Association of severe placental insufficiency and systemic venous pressure rise in the fetus with increased neonatal cardiac troponin T levels. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(3): 726–31.
20. *Collinson PO, Boa FG, Gaęę DC.* Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem* 2001; 38(Pt 5): 423–49.
21. *Anderson PA, Malouf NN, Oakeley AE, Pagani ED, Allen PD.* Troponin T isoform expression in humans. A comparison among normal and failing adult heart, fetal heart, and adult and fetal skeletal muscle. *Circ Res* 1999; 69(5): 1226–33.
22. *Bhayana V, Henderson AR.* Biochemical markers of myocardial damage. *Clin Biochem* 1995; 28(1): 1–29.
23. *Shelton SD, Fouse BL, Holleman CM, Sedor FA, Herbert WN.* Cardiac troponin T levels in umbilical cord blood. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(5 Pt 1): 1259–62.
24. *Panteghini M, Pagani F, Agnoletti G, Spandrio M.* Reference values for two serum cardiac markers, troponin T and CKMB mass, in premature infants. *Clin Chem* 1995; 41: 95.
25. *Narin N, Cetin N, Kiliç H, Başbuğ M, Narin F, Kafalı M, et al.* Diagnostic value of troponin T in neonates of mild pre-eclamptic mothers. *Biol Neonate* 1999; 75(2): 137–42.
26. *Trevisanuto D, Lachin M, Zaninotto M, Pellegrino PA, Plebani M, Cantarutti F, et al.* Cardiac troponin T in newborn infants with transient myocardial ischemia. *Biol Neonate* 1998; 73(3): 161–5.
27. *Primbak RA, Jedeikin R, Ellis G, Makela SK, Gillan JE, Snyder PR, et al.* Myocardial ischaemia in asphyxia neonatorum. Electrocardiographic, enzymatic and histological correlations. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74(4): 595–600.
28. *Apple FS, Wu AH.* Myocardial infarction redefined: role of cardiac troponin testing. *Clin Chem* 2001; 47(3): 377–9. *Clin Chem* 2001; 47(5): 981.
29. *Adamcová M, Kokstein Z, Palicka V, Podbolová M, Kostál M.* Troponin T levels in the cord blood of healthy term neonates. *Physiol Res* 1995; 44(2): 99–104.
30. *Trevisanuto D, Zaninotto M, Altinier S, Plebani M, Zanardo V.* High serum cardiac troponin T concentrations in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 2000; 89(9): 1134–6.
31. *Sasse S, Brand NJ, Kyprianou P, Dhoot GK, Wade R, Arai M, et al.* Troponin I gene expression during human cardiac development and in end-stage heart failure. *Circ Res* 1993; 72(5): 932–8.
32. *van de Kerckhof D, Peters B, Scharnhorst V.* Performance of the Advia Centaur second-generation troponin assay TnI-Ultra compared with the first-generation cTnI assay. *Ann Clin Biochem* 2008; 45(Pt 3): 316–7.

33. *Panteghini M, Agnoletti G, Pagani F, Spandrio M.* Cardiac troponin T in serum as marker for myocardial injury in newborns. *Clin Chem* 1997; 43(8 Pt 1): 1455–7.
 34. *Collinson PO, Premachandram S, Hashemi K.* Prospective audit of incidence of prognostically important myocardial damage in patients discharged from emergency department. *BMJ* 2000; 320: 1702–5.
 35. *Cunningham S, Symon AG, Elton RA, Zhu C, McIntosh N.* Intra-arterial blood pressure reference ranges, death and morbidity in very low birthweight infants during the first seven days of life. *Early Hum Dev* 1999; 56(2–3): 151–65.
 36. *Gill AB, Weindling AM.* Echocardiographic assessment of cardiac function in shocked very low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1993; 68(1 Spec No): 17–21.
 37. *Walther FJ, Siassi B, Ramadan NA, Wu PY.* Cardiac output in newborn infants with transient myocardial dysfunction. *J Pediatr* 1985; 107(5): 781–5.
 38. *Van Bel F, Walther FJ.* Myocardial dysfunction and cerebral blood flow velocity following birth asphyxia. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79(8–9): 756–62.
 39. *Miall-Allen VM, de Vries LS, Whitelaw AG.* Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. *Arch Dis Child* 1987; 62(10): 1068–9.
 40. *Goldstein RF, Thompson RJ Jr, Oehler JM, Brazy JE.* Influence of acidosis, hypoxemia, and hypotension on neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1995; 95(2): 238–43.
 41. *El-Khuffash AF, Molloy EJ.* Serum troponin in neonatal intensive care. *Neonatology* 2008; 94(1): 1–7.
 42. *Simma B, Fritz M, Fink C, Hammerer I.* Conventional ventilation versus high-frequency oscillation: hemodynamic effects in newborn babies. *Crit Care Med* 2000; 28: 282–4.
 43. *James P, Ellis CJ, Whitlock RM, McNeil AR, Henley J, Anderson NE.* Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: observational study. *BMJ* 2000; 320(7248): 1502–4.
 44. *Bader D, Kugelman A, Lanir A, Tamir A, Mula E, Riskin A.* Cardiac troponin I serum concentrations in newborns: a study and review of the literature. *Clin Chim Acta* 2006; 371(1–2): 61–5.
 45. *Quenot JP, Le Teuff G, Quantin C, Doise JM, Abramowicz M, Masson D, et al.* Myocardial injury in critically ill patients: relation to increased cardiac troponin I and hospital mortality. *Chest* 2005; 128(4): 2758–64.
- Rad primljen 11. XII 2008.



Povezanost oblika atrijalne fibrilacije sa pojavom tromboembolijskih komplikacija

Relationship between the type of atrial fibrillation and thromboembolic events

Tatjana Potpara, Miodrag Grujić, Bosiljka Vujisić-Tešić, Miodrag Ostojić,
Marija Polovina, Aleksandra Arandjelović, Nebojša Mujović

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

Apstrakt

Uvod/Cilj. Atrijalna fibrilacija (AF) povećava rizik od ishemijskog moždanog udara i drugih tromboembolijskih (TE) komplikacija. Cilj ove studije bio je da se ispita povezanost kliničkih oblika i pojave TE komplikacija. **Metode.** U ovo longitudinalno opservaciono istraživanje bili su uključeni bolesnici sa nevalvularnom AF, ambulantno i/ili bolnički lečeni u Kliničkom centru Srbije u periodu 1992–2003, u skladu sa međunarodnim preporukama za dijagnostiku i lečenje AF. Klinički oblici AF definisani su prema poslednjim ACC/AHA/ESC preporukama za dijagnostiku i lečenje AFs komplikacije iz 2006. Dijagnozu cerebrovaskularnih ili perifernih TE postavljali su isključivo neurolog, odnosno vaskularni hirurđ. **Rezultati.** Tokom perioda praćenja od $9,9 \pm 6$ godina TE komplikacije zabeležene su kod 88/100 bolesnika (8%). U momentu TE komplikacija 46/88 bolesnika (52,3%) imalo je permanentnu AF. Bolesnici sa permanentnom AF od početka studije bili su značajno stariji i češće su imali pridružena srčana oboljenja, kao i dijabetes melitus. Kumulativni TE rizik tokom praćenja bio je sličan kod bolesnika sa paroksizmalnom i permanentnom AF, a značajno viši nego kod bolesnika sa perzistentnom AF. Međutim, u multivarijantnom Coxovom proporcionalnom hazardnom regresionom modelu sa oblicima AF, kliničkim i ehokardiografskim karakteristikama i terapijom za prevenciju TE na početku studije i u momentu TE komplikacije kao nezavisnim varijablama, klinički oblik AF nije identifikovan kao nezavisni prediktor TE rizika. **Zaključak.** Prevenciju TE komplikacija AF treba određivati prema dokazanim faktorima rizika, nezavisno od kliničkog oblika AF.

Ključne reči:
fibrilacija pretkomora; tromboembolija;
cerebrovaskularni poremećaji; faktori predispozicije.

Abstract

Background/Aim. Atrial fibrillation (AF) increases the risk for ischemic stroke and other thromboembolic (TE) events. Aim of the study was to examine the relationship between clinical types of atrial fibrillation (AF) and (TE) events. **Methods.** This longitudinal, observational study included patients with nonvalvular AF as main indication for in-hospital and/or outpatient treatment in the Cardiology Clinic, Clinical Center of Serbia during a period 1992–2007. The treatment of AF was based on the International Guidelines for diagnosis and treatment of AF, correspondent to given study period. Clinical types of AF were defined according to the latest ACC/AHA/ESC Guidelines for AF, from 2006. Diagnosis of central and systemic TE events during a follow-up was made exclusively by the neurologist and vascular surgeon. **Results.** During a follow-up of 9.9 ± 6 years, TE events were documented in 88/100 patients (8%). In the time of TE event 46/88 patients (52.3%) had permanent AF. The patients with permanent AF were at baseline significantly older and more frequently had underlying heart disease and diabetes mellitus. Cumulative TE risk during follow-up was similar for patients with paroxysmal and permanent AF, and significantly higher as compared to TE risk in patients with persistent AF. However, multivariate Cox proportional hazard regression analysis with independent variables clinical types of AF at baseline and in the time of TE event, clinical and echocardiographic characteristics and therapy for prevention of TE complications at baseline and at the time of TE event, did not reveal independent predictive value of clinical type of AF for the occurrence of TE events during a follow-up. **Conclusion.** TE risk in patients with AF does not depend on clinical type of AF. Treatment for prevention of TE events should be based on the presence of well recognized risk factors, and not on the clinical type of AF.

Key words:
atrial fibrillation; thromboembolism; cerebrovascular disorders; causality.

Uvod

Atrijalna fibrilacija (AF) značajno povišava rizik od ishemijskog moždanog udara (iCVI) i drugih tromboembolija (TE). Godišnji rizik od iCVI iznosi 5–20%, zavisno od ži-

votnog doba, pola i pridruženih oboljenja^{1,2}. Ranije se smatralo da je intermitentna AF praćena nižim rizikom od iCVI³. Međutim, sve je više dokaza da nema razlike u riziku od iCVI kod intermitentne u odnosu na hroničnu AF, a u poslednje vreme intenzivno se istražuje da li se klinički oblici AF,

definisani prema poslednjim ACC/AHA/ESC preporukama kao paroksizmalna, perzistentna i permanentna AF, razlikuju i po TE riziku⁴⁻⁶. Cilj ovog istraživanja bio je da ispita povezanost kliničkih oblika AF i pojave TE komplikacija.

Metode

U ovo longitudinalno opservaciono kliničko istraživanje bili su uključeni bolesnici koji su zbog AF ambulantno i/ili bolnički lečeni u Institutu za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije u periodu 1992–2007, pod uslovom da je AF prvi put dijagnostikovana najkasnije januara 2003. godine, tako da je ukupno praćenje moglo da traje najmanje pet godina ili do smrtnog ishoda.

U studiju nisu bili uključeni bolesnici sa akutnim uzrocima AF, značajnim oboljenjima srčanih zalistaka, oboljenjima sprovodnog sistema ili preekscitacijom komora, ejectionom frakcijom leve komore (LKEF) $\leq 25\%$, malignitetima ili odmaklom fazom bilo koje hronične bolesti, kao i bolesnici koji su AF imali i ranije, ali aritmija nije bila dobro dokumentovana.

Dijagnostika i terapija AF tokom studije obavljane su u skladu sa međunarodnim preporukama važećim u datom periodu studije. Kontrolni ehokardiografski pregledi rađeni su kod svih bolesnika, najmanje jednom u 3 do 5 godina, a po potrebi i više puta godišnje. Podela na paroksizmalnu, perzistentnu i permanentnu AF, kao i na „lone“, idiopatsku i aritmiju sa pridruženim srčanim oboljenjem, korišćene u studiji, odgovaraju definicijama navedenim u Preporukama za lečenje AF iz 2006 godine⁶. Za bolesnike iz ranijih perioda studije, klasifikacija AF urađena je naknadno, na osnovu detaljnog pregleda kompletne medicinske dokumentacije od početka studije. Osnovni terapijski stav tokom cele studije bio je da se pokušava uspostavljanje i održavanje sinusnog ritma ukoliko postoje realni izgledi i nema kontraindikacija za takvo lečenje. Principi primene oralne antikoagulantne terapije (OAK), kontrole srčanog ritma i kontrole srčane frekvencije tokom studije usklađivani su sa najnovijim prihvaćenim međunarodnim preporukama u datom periodu studije.

Dijagnozu cerebrovaskularnog insulta, tranzitornih ishemijskih epizoda i perifernih tromboembolija postavljali su isključivo neurolog, odnosno vaskularni hirurđ. Učestalost ambulantnih kontrola i hospitalizacija indikovanih radi dijagnostike i lečenja AF zavisila je od kliničke procene, a svi bolesnici koji nisu bar jednom pregledani tokom 2006, pozvani su na ambulantnu kontrolu u periodu od januara do novembra 2007 godine.

Numeričke neprekidne varijable prikazane su kao aritmetička sredina i odgovarajuća standardna devijacija. Za proveru normalnosti njihove raspodele korišćen je Kolmogorov-Smirnovljev test, a za ispitivanje značajnosti razlike Studentov *t*-test i jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA). Atributivne varijable merene nominalnom skalom merenja prikazane su kao apsolutni ili relativni brojevi, a za ispitivanje značajnosti razlike korišćen je χ^2 test (Pearson). Za analizu vremenskog intervala do pojave ispitivanog događaja korišćena je Kaplan-Meierova ocena funkcije preživljavanja, a za ispitivanje povezanosti oblika AF i pojave TE komplikacija univarijantni i multivarijantni Coxov proporcionalni hazardni regresioni metod. U multivarijantnoj analizi kao kovarijate korišćene su sledeće varijable: životno doba na početku studije, pol, „lone“ i idiopatska AF, hipertenzija, koronarna bolest, kardiomiopatije, srčane mane/veštačke valvule, srčana insuficijencija, ranije TE, dilatirana leva pretkomora, redukovana LKEF, terapija za prevenciju TE na početku studije i u momentu TE, oblik AF na početku studije i u momentu TE. U svim analizama uzimana je vrednost $p < 0,05$ za značajnost razlike. Opisane statističke analize rađene su u programu *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS).

Rezultati

U studiju je bilo uključeno 1 100 bolesnika koji su praćeni prosečno $9,9 \pm 6$ godina. Na početku studije, bolesnici sa permanentnom AF bili su stariji i češće su imali pridruženo srčano oboljenje, srčanu insuficijenciju i dijabetes, kao i dilatiranu levu pretkomoru i redukovanu LKEF, a bolesnici sa paroksizmalnom AF najređe su dobijali OAK (tabela 1).

Tabela 1

Kliničke karakteristike i terapija bolesnika sa paroksizmalnom, perzistentnom i permanentnom atrijalnom fibrilacijom (AF) na početku studije

Karakteristike bolesnika	Paroksizmalna AF		Perzistentna AF		Permanentna AF		<i>p</i>
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Broj bolesnika	665	60,5	225	20,4	210	(19,1)	
Godine života ($\bar{x} \pm SD$)	51,84 \pm 12,11		51,41 \pm 13,23		56,63 \pm 10,61		< 0,001
Pol							
ženski	281	42,3	41	18,2	67	31,9	< 0,001
muški	384	57,7	184	81,8	143	68,1	< 0,001
Lone/idiopatska AF	296	44,5	94	41,7	52	24,7	< 0,001
Hipertenzija	322	48,4	107	47,6	123	58,6	0,011
Kardiomiopatije	26	3,9	23	10,2	55	26,2	< 0,001
Koronarna bolest	27	4,1	15	6,7	11	5,2	
Srčane mane/VV	32	4,8	33	10,2	16	7,6	0,011
Diabetes mellitus	43	6,5	9	4,0	24	11,4	0,021
SI	13	2,0	15	6,7	32	15,2	< 0,001
Ranije TE	6	0,9	3	1,3	4	1,9	
LP > 40 mm*	161	24,5	118	52,9	145	70,4	< 0,001
Lkef < 50%*	46	7,0	35	15,7	66	32,0	< 0,001
Bez prevencije TE	273	41,1	19	8,4	12	5,7	< 0,001
Aspirin	374	56,2	55	24,4	105	50,0	< 0,001
OAK	18	2,7	151	67,1	93	44,3	< 0,001

VV – veštačke valvule; LP – leva pretkomora; *podaci poznati za 1086 bolesnika, odnosno za 657 bolesnika sa paroksizmalnom, 223 sa perzistentnom i 206 sa permanentnom AF; OAK – oralni antikoagulansi; SI – srčana insuficijencija; TE – tromboembolija; EF – ejectionna frakcija

Pojava TE zabeležena je kod 88 bolesnika (8%) i to iCVI kod 58 (5,3%), tranzitorne ishemijske epizode kod 21 (1,9%) i periferne TE kod 9 bolesnika (0,8% studijske populacije). Bolesnici sa TE bili su stariji, češće su imali hipertenziju, kardiomiopatiju, dilatiranu levu pretkomoru, sniženu LKEF i ranije TE, a ređe lone ili idiopatsku AF (tabela 2). Bolesnici sa TE češće su imali i permanentnu AF. Naime, nešto više od polovine bolesnika kod kojih su zabeležene TE imali su u tom trenutku permanentnu AF, a najmanje je bilo bolesnika sa per-

zistentnom aritmijom (tabela 3). Sa druge strane, bolesnici sa paroksizmalnom AF u vreme pojave TE najčešće nisu dobijali nikakvu preventivnu terapiju (tabela 3).

Kaplan-Meierova procena vremenskog intervala do pojave TE komplikacija u našoj studiji pokazala je da bolesnici sa paroksizmalnom AF imaju sličan kumulativni rizik od pojave TE kao bolesnici sa permanentnom AF, dok je ovaj rizik značajno niži kod bolesnika sa perzistentnim oblikom aritmije (slika 1).

Tabela 2
Kliničke i ehokardiografske karakteristike i terapija bolesnika sa i bez tromboembolije (TE)

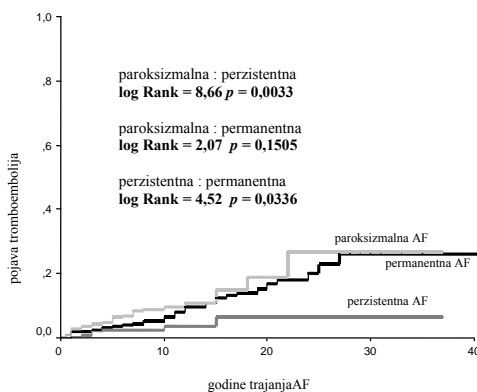
Karakteristike bolesnika	Ukupno		Sa TE		Bez TE		<i>p</i>
	n	% od 1 100	n	% od 88	n	% od 1 012	
Godine života ($\bar{x} \pm SD$)	52,7	± 12,2	57,6	± 10,3	52,2	± 12,3	< 0,001
ženski	389	35,4	27	30,7	362	35,8	
muški	711	64,6	61	69,3	650	64,2	
Lone/idiopatska AF	442	40,2	21	23,9	421	41,6	0,001
Hipertenzija	552	50,2	57	64,8	495	48,9	0,004
Koronarna bolest	53	4,8	6	6,8	47	4,6	
Kardiomiopatije	104	9,5	14	15,9	90	8,9	0,031
Srčane mane/VV	71	6,4	8	9,1	63	6,3	
SI	60	5,5	8	9,1	52	5,1	
Ranije TE	13	1,2	5	5,7	8	0,8	< 0,001
Diabetes	76	6,9	10	11,4	66	6,5	
Dilatirana LP*	424	39,0	47	53,4	377	37,8	0,004
Snižena EF*	147	13,5	23	26,1	124	12,4	< 0,001
Paroksizmalna AF	665	60,5	48	54,5	617	61,0	
Perzistentna AF	225	20,5	13	14,8	212	20,9	
Permanentna AF	210	19,1	27	30,7	183	18,1	0,004
Bez prevencije TE	304	27,6	23	26,1	281	27,8	
Aspirin	534	48,5	45	51,1	489	48,3	
OAK	262	23,8	20	22,7	242	23,9	

TE – tromboembolija; VV – veštačke valvule; LP – leva pretkomora; EF – ejskciona frakcija; *podaci poznati za 1 086 bolesnika, OAK – oralni antikoagulansi; SI – srčana insuficijencija

Tabela 3
Oblik atrijalne fibrilacije (AF) i terapija u momentu tromboembolije (TE)

Primenjena terapija	Paroksizmalna AF		Perzistentna AF		Permanentna AF		<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	
Broj bolesnika sa AF	33/88	38,4	7/88	8,1	46/88	52,3	0,013
Bez terapije	10/33	30,3	1/7	14,3	9/46	19,6	
Aspirin	19/33	57,6	6/7	85,7	18/46	39,1	0,029
OAK	4/33	12,2	0/7	0,0	19/46	41,3	

OAK – oralni antikoagulans



Godine trajanja AF	Broj bolesnika pod rizikom		
	paroksizmalna AF	perzistentna AF	permanentna AF
5	327	212	478
10	109	80	245
15	44	33	133
20	20	19	64

Sl. 1 – Pojava tromboembolijskih komplikacija u grupama sa paroksizmalnom, perzistentnom i permanentnom atrijalnom fibrilacijom (AF)

Mada je u univarijantnom Coxovom proporcionalnom hazardnom regresionom modelu permanentna AF bila statistički značajno povezana sa pojavom TE, multivarijantna analiza pokazala je da oblik AF nije nezavisni prediktor rizika od pojave TE komplikacija (tabela 4).

zadovoljavajuća^{5, 16-18}. Postoji tendencija da se OAK ne primenjuju kod svih visokorizičnih bolesnika, dok se bolesnici sa AF i malim TE rizikom nepotrebno izlažu mogućnosti da dođe do hemoragijskih komplikacija, jer se OAK primenjuje i kada nema pravih indikacija¹⁶⁻¹⁸. Pored toga,

Tabela 4
Univarijantna i multivarijantna Coxova proporcionalna hazardna regresiona (HR) analiza povezanosti oblika atrijalne fibrilacije (AF) i pojave tromboembolije (TE) tokom praćenja

	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza		
	HR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>
Paroksizmalna AF	0,77	0,50–1,19	0,2411	---	---	---
Perzistentna AF	0,67	0,36–1,24	0,2013	---	---	---
Permanentna AF	1,90	1,20–3,02	0,0064	---	---	---

Diskusija

Prema rezultatima naše studije oblik atrijalne fibrilacije nije nezavisni prediktor povećanog TE rizika, odnosno pojava TE komplikacija kod bolesnika sa AF ne zavisi od toga da li je aritmija paroksizmalna, perzistentna ili permanentna. Identične rezultate pokazala je *Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation* (EHS-AF) studija, koja je prva ispitivala povezanost pojave TE komplikacija i kliničkih oblika AF definisanih prema poslednjim ACC/AHA/ESC preporukama za dijagnostiku i lečenje AF^{5,6}.

Rezultati procena TE rizika u odnosu na kliničke oblike AF u ranijim istraživanjima u velikoj meri zavise od definicije oblika AF, jer se izraz hronična AF koristio za svaku aritmiju dužeg trajanja, a naziv paroksizmalna AF često je obuhvatao kraće epizode aritmije sa spontanom prekidanjem, ali i skorašnju perzistentnu AF⁶. U poslednje vreme sve je više dokaza da paroksizmalna AF ima isti rizik od pojave TE kao i AF dužeg trajanja⁴⁻⁷. Prema tome, primena OAK u kliničkoj praksi treba da se zasniva na proceni TE rizika prema prisustvu dokazanih faktora rizika od TE, nezavisno od oblika AF^{6,8}. Prediktivna vrednost ranijeg moždanog udara, arterijske hipertenzije, odmaklog životnog doba i srčane insuficijencije nedvosmisleno je utvrđena, a pokazalo se da izvesni značaj imaju i takozvani „slabiji“ faktori rizika, kao što su šećerna bolest i ženski pol⁸. Postoji više skala za stratifikaciju TE rizika i, mada nijedna nije savršena, u praksi se najčešće koristi CHADS2 skor, naveden i u poslednjim preporukama^{6,9,10}.

Postoje ubedljivi dokazi o efikasnosti i prihvatljivoj bezbednosti terapije za prevenciju TE komplikacija AF¹¹⁻¹⁵. I pored toga, prema rezultatima nekoliko skorašnjih istraživanja, primena OAK u kliničkoj praksi i dalje nije sasvim

bolesnici sa paroksizmalnom AF dobijaju OAK ređe od ostalih, bez obzira na TE rizik¹⁶⁻¹⁷. Slično se pokazalo i u našem istraživanju u kome bolesnici sa paroksizmalnom AF nisu uopšte dobijali terapiju za prevenciju TE, što je bilo značajno češće nego kod bolesnika sa perzistentnom i permanentnom AF, a i kada jesu, to je najčešće bio aspirin, a retko OAK. Najmanji kumulativni rizik od pojave TE komplikacija u našoj studiji imali su bolesnici sa perzistentnom AF, najverovatnije zbog toga što su pre i posle svake elektivne kardioverzije dobijali OAK u skladu sa preporukama⁶. Bolesnici sa permanentnom AF možda se nisu uvek pridržavali preporučene terapije ili se nisu dovoljno često kontrolisali tokom dugotrajnog lečenja.

Ovo istraživanje ima neizbežna ograničenja svojstvena opservacionim studijama. Pored toga, analiza primene OAK rađena je prema kliničkim oblicima AF, a eventualne razlike u stepenu rizika od TE komplikacija uključene su u ispitivanje samo kroz analizu razlika između bolesnika sa paroksizmalnom, perzistentnom i permanentnom AF na početku studije. Dužina primene OAK i vreme provedeno u terapijskom opsegu vrednosti *International Normalized Ratio* (INR), takođe, nisu uključeni u analizu. Sa druge strane, ova studija obuhvata veliki broj bolesnika sa dugačkim periodom praćenja i omogućava orijentacioni uvid u prevenciju TE komplikacija u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Zaključak

Rizik od pojave TE komplikacija kod bolesnika sa AF ne zavisi od kliničkog oblika aritmije. Terapiju za prevenciju TE treba određivati na osnovu dokazanih faktora rizika, a ne prema kliničkom obliku AF.

L I T E R A T U R A

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22(8): 983–8.
2. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285(22): 2864–70.
3. Aboaf AP, Wolf PS. Paroxysmal atrial fibrillation. A common but neglected entity. *Arch Intern Med* 1996; 156(4): 362–7.
4. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(1): 183–7.

5. *Nieuwlaat R, Dinb T, Olsson SB, Camm AJ, Capucci A, Tieleman RG, et al.* Euro Heart Survey Investigators. Should we abandon the common practice of withholding oral anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation? *Eur Heart J* 2008; 29(7): 915–22.
6. *Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al.* ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2007; 28(16): 2046.
7. *Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeffer MA, Yusuf S, et al.* Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(22): 2156–61.
8. *Hughes M, Lip GY.* Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008; 99(2): 295–304.
9. *Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group.* Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008; 39(6): 1901–10.
10. *Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky L, Pomernacki NK, Singer DE et al.* ATRIA Study Group. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(8): 810–5.
11. *Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI.* Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146(12): 857–67.
12. *Odén A, Fablén M, Hart RG.* Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res* 2006; 117(5): 493–9.
13. *Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al.* Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med* 2007; 120(8): 700–5.
14. *Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, et al.* Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003; 290(20): 2685–92.
15. *Willems R, Exner DV.* Do population studies confirm the benefit of oral anticoagulation in atrial fibrillation demonstrated in clinical trials? *J Interv Card Electrophysiol* 2004; 10 Suppl 1: 9–16.
16. *Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GY, Olsson SB, Prins MH, Nieman FH, et al.* Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27(24): 3018–26.
17. *Friberg L, Hammar N, Ringh M, Pettersson H, Rosenqvist M.* Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: who gets it and who does not? Report from the Stockholm Cohort-study on Atrial Fibrillation (SCAF-study). *Eur Heart J* 2006; 27(16): 1954–64.
18. *Rowan SB, Bailey DN, Bublitz CE, Anderson RJ.* Trends in anticoagulation for atrial fibrillation in the U.S.: an analysis of the national ambulatory medical care survey database. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(14): 1561–5.

Rad primljen 02. II 2009.



Analiza aktivnosti enzima i nivoa malondialdehida u pljuvački dece sa gingivitisom

Analysis of enzyme activity and the level of malondialdehyde in the saliva of children with gingivitis

Olivera Tričković-Janjić*, Tatjana Cvetković†, Mirjana Apostolović*,
Draginja Kojović*, Ljiljana Kostadinović*, Marija Igić*, Dušan Šurdilović*

Medicinski fakultet, *Klinika za stomatologiju, †Institut za biohemiju, Niš, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Analizom aktivnosti nekih enzima normalno prisutnih u pljuvački i nivoa malondialdehida kod gingivitisa pruža se mogućnost procene funkcionalnog stanja periodoncijuma, a ispitivani parametri mogu se smatrati njegovim biohemijskim markerima. Cilj ovog rada bio je da se ispita aktivnost enzima alanin-aminotransferaze, aspartat-aminotransferaze, gama-glutamyl-transferaze, laktat-dehidrogenaze, i nivo malondialdehida u pljuvački dece sa gingivitisom, kao i vrednosti navedenih parametara u odnosu na stepen inflamacije gingive. **Metode.** Ispitivanje je obavljeno sa 120 dece starosti 12,2 godine, sa stalnom denticijom. Za procenu stanja gingive upotrebljen je gingivalni indeks po Löeu i Silnessu, na osnovu koga su deca svrstana u četiri grupe: deca sa zdravom gingivom (kontrolna grupa), i ona sa blagom, umerenom i jakom inflamacijom gingive (studijske grupe). Pljuvačni enzimi određivani su korišćenjem originalnih testova i mereni na autoanalizatoru firme Bio Systems A25, Španija. Za određivanje malondialdehida u nestimulisanoj, mešovitoj pljuvački korišćena je modifikovana metoda sa tiobarbiturnom kiselinom. **Rezultati.** Rezultati ispitivanja aktivnosti enzima i nivoa malondialdehida u pljuvački dece studijske grupe u odnosu na kontrolnu grupu pokazali su statistički značajno više vrednosti za nivo malondialdehida

($p < 0,001$), za aktivnost aspartat-aminotransferaze i gama-glutamyl-transferaze ($p < 0,01$), kao i za alanin-aminotransferazu ($p < 0,05$), dok aktivnost laktat dehidrogenaze nije pokazala statistički značajan porast. Rezultati ispitivanja aktivnosti enzima u studijskim grupama pokazali su statistički značajno više vrednosti u grupi ispitanika sa jakom inflamacijom u odnosu na grupe sa blagom, kao i umerenih inflamacija, osim za gama-glutamyl-transferazu. Takođe, aktivnosti enzima izuzev alanin-transferaze, bile su statistički značajno više u grupi dece sa umerenom u odnosu na grupu sa blagom inflamacijom gingive. Rezultati ispitivanja nivoa malondialdehida u pljuvački ispitanika studijskih grupa u odnosu na stepen inflamacije gingive, nisu pokazali statistički značajan porast. **Zaključak.** U pljuvački dece sa gingivitisom postoji viša aktivnost enzima alanin-aminotransferaze, aspartat-aminotransferaze, gama-glutamyl-transferaze i laktat-dehidrogenaze, kao i viši nivo malondialdehida. Aktivnost ispitivanih enzima pokazuje porast u skladu sa intezitetom patološkog procesa, dok nivo malondialdehida ne pokazuje značajnu razliku u odnosu na stepen inflamacije gingive.

Ključne reči:
pljuvačka; periodoncijum; gingivitis; deca; denticija, stalna; enzimi.

Abstract

Introduction/Aim. By analysing activity of some of the enzymes normally present in the saliva and the level of malondialdehyde in gingivitis, it is possible to estimate the functional condition of parodontium, and the examined parameters can be considered as biochemical markers of its functional condition. The aim of this paper was to examine activity of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma glutamyl transferase, lactate dehydrogenase and the level of malondialdehyde in the saliva of children affected with gingivitis, as well as the values of the mentioned parameters in relation to the level of the inflammation of gingiva. **Methods.** The research included 120 children at the age

of 12.2 with permanent dentition. Löe and Silness gingival index was used to estimate the condition of gingiva, based on which the children were classified into four groups: the children with healthy gingiva (the control groups), the children with mild, moderate and severe inflammation of gingiva (the study group). Enzymes of the saliva were determined by the use of original tests and measured by the autoanalyser (Bio Systems A25, Spain). A modified method with tiobarbituric acid was used to determine malondialdehyde in non-stimulated mixed saliva. **Results.** The results of the examined enzyme activity and the level of malondialdehyde in the saliva of the study groups showed statistically considerably higher values for the level of malondialdehyde ($p < 0.001$), for the activity of aspartate aminotransferase and gamma glutamyl

transferase ($p < 0.01$), as well as for alanine aminotransferase ($p < 0.05$) in comparison with the control group, whereas the activity of lactate dehydrogenase did not show a statistically significant increase. In relation to the level of the inflammation of gingiva, the results of the examination of the enzyme activity in the study groups showed statistically significantly higher values in the group with severe inflammation in comparison with those with mild, as well as the moderate inflammatory, except for the gamma glutamyl transferase, and in the group with moderate inflammation compared to that with the mild one, except for alanine aminotransferase. The results of the examination of the level of malondialdehyde in the saliva of the study groups did not show a statistically significantly increase in relation to the level of the inflammation of gingiva. **Conclusion.** There is a higher level of alanine ami-

notransferase, aspartate aminotransferase, gamma glutamyl transferase and lactate dehydrogenase enzyme activity together with the higher level of malondialdehyde in the saliva of children with gingivitis in comparison with the activity of the same enzymes and the level of malondialdehyde in the saliva of children without gingivitis. The activity of the examined enzymes in the saliva of children with gingivitis increases in relation to the intensity of the pathological process, whereas the level of malondialdehyde shows no significant difference in relation to the level of the inflammation of gingiva.

Key words:
saliva; periodontium; gingivitis; child; dentition, permanent; enzymes.

Uvod

Brojna epidemiološka istraživanja pokazuju da se gingivitis kod dece javlja veoma rano, a procena stanja gingive dosta je teška zbog dinamičnih promena koje su prisutne u različitim fazama razvitka organa za žvakanje. Osim kliničkih parametara koji se odnose na promenu stanja gingive i ukazuju da su znaci bolesti prisutni, u poslednje vreme poseban značaj pridaje se pljuvački, kao važnom biološkom materijalu za nove dijagnostičke testove¹⁻⁴. Analizom kvalitativnog sastava pljuvačke može se doprineti lakšoj proceni rizika od nastanka gingivitisa i periodontopatija, lakšem postavljanju dijagnoze, objašnjenju patogeneze, inteziteta i prognoze bolesti.

Na osnovu rezultata brojnih istraživanja, povišena aktivnost nekih, u pljuvački normalno prisutnih enzima može se smatrati biohemijskim markerom funkcionalnog stanja periodoncijuma⁵. Povećanje nivoa enzima u pljuvački nastaje zbog njihove pojačane produkcije iz oštećenih ćelija periodontalnih tkiva. U pljuvačku dospevaju preko gingivalne tečnosti⁶. Na povišenoj vrednosti kolagenaze u gingivalnoj tečnosti kod gingivitisa, već se baziraju neki komercijalni testovi za procenu rizika od nastanka oboljenja periodoncijuma⁷. Kao posebno značajni enzimi degradacije periodontalnih tkiva i mogući markeri pljuvačke za praćenje progresije oboljenja periodoncijuma navode se aspartat-aminotransferaza (AST), alanin-aminotransferaza (ALT), laktat-dehidrogenaza (LDH), gama-glutamyl-transferaza (GGT), alkalna i kisela fosfataza⁸.

U poslednje vreme predmet mnogih istraživanja je i zastupljenost prooksidanasa u pljuvački i antioksidativna uloga pljuvačke kod oboljenja periodoncijuma, kao i mogućnost primene novih dijagnostičkih i prognostičkih testova zasnovanih na ovom svojstvu pljuvačke. Delovanjem u fiziološkim uslovima, antioksidativni faktori preveniraju toksične efekte slobodnih radikala, ostvarujući ravnotežu sa prooksidativnim procesima. Svaki poremećaj ove ravnoteže – „oksidativni stres“ – favorizuje prooksidativne procese^{9,10}. Proces lipidne peroksidacije najviše je proučavan proces oštećenja ćelije u uslovima oksidativnog stresa, a krajnji proizvod lipidne peroksidacije, malondialdehid (MDA), služi kao biohemijski

marker stepena oksidativnog oštećenja ćelijskih membrana^{11,12}. Intenziviran proces lipidne peroksidacije prisutan je u preko sto bolesti, a kod nekih predstavlja jedan od neposrednih uzroka osnovne bolesti¹³⁻¹⁵. Brojna istraživanja ukazuju na intezivan proces lipidne peroksidacije i kod oboljenja periodoncijuma¹⁶⁻²⁰.

Cilj ovog rada bio je da se ispita aktivnost enzima ALT, AST, GGT i LDH i nivo MDA u pljuvački dece sa gingivitisom u odnosu na aktivnost istih enzima i nivo MDA u pljuvački dece bez gingivitisa, kao i aktivnost, odnosno nivo navedenih parametara pljuvačke (ALT, AST, GGT, LDH i MDA) kod dece sa gingivitisom u odnosu na stepen inflamacije gingive.

Metode

Ispitivanje je obavljeno kod 120 dece, uzrasta od 11,5 do 12,9 godina, srednjeg uzrasnog doba od 12,2 godine, približno jednake polne zastupljenosti, sa kompletiranom stalnom denticijom. U ispitivanje su bila uključena deca bez postojanja akutnih ili hroničnih opštih oboljenja u ličnoj anamnezi.

Klinički pregled stanja gingive i uzimanje uzoraka pljuvačke obavljeno je u ranim jutarnjim satima, pre doručka i posle pranja zuba.

Za procenu stanja gingive upotrebljen je gingivalni indeks po Löeu i Silnessu²¹. Klinički pregled gingive prema pomenutom indeksu podrazumevao je procenu stanja gingive inspekcijom, palpacijom i gingivalnom sondom sa vestibularne, mezijalne, oralne i distalne strane svakog prisutnog zuba. Inspekcijom i palpacijom je određivana boja, konzistencija, veličina, postojanje otoka i spontanog krvarenja gingive. Postojanje ili odsustvo krvarenja gingive na provokaciju određivano je sondom sa zaobljenim vrhom, koja je postavljena paralelno sa uzdužnom osovinom zuba, a snaga kojom je vršeno sondiranje bila je ravna težini sonde.

Po primenjenom gingivalnom indeksu i numerički izraženom stanju gingive, 90 ispitanika bilo je sa inflamacijom gingive (gingivalni indeks od 0,1 do 3) i oni su činili studijsku grupu. U njoj je bilo 30 ispitanika sa blagom inflamacijom gingive (gingivalni indeks od 0,1 do 1), 30 sa umerenom

(gingivalni indeks od 1,1 do 2) i 30 sa jakom inflamacijom gingive (gingivalni indeks od 2,1 do 3). Kontrolnu grupu činilo je 30 ispitanika bez znakova inflamacije gingive (gingivalni indeks 0). Na ovaj način određene su četiri grupe ispitanika koji su dali uzorke pljuvačke.

Za analizu aktivnosti enzima ALT, AST, GGT i LDH i nivoa MDA uzeta je nestimulirana mešovita pljuvačka, tako što su ispitanici sakupljali pljuvačku u sterilnu laboratorijsku čašicu u trajanju od 5 do 10 minuta. Zbog varijabilnosti kva-

viša u odnosu na aktivnost ispitivanih enzima u kontrolnoj grupi. Statistički značajno viša aktivnost ($p < 0,01$) utvrđena je za vrednosti AST i GGT, za ALT nešto niža ($p < 0,05$), dok aktivnost LDH u pljuvački ispitanika studijske grupe u odnosu na kontrolnu grupu nije pokazala statistički značajan porast (tabela 1). Analizom nivoa MDA u pljuvački ispitanika sa gingivitisom iz studijske grupe, utvrđen je statistički značajno viši nivo MDA u odnosu na zdrave ispitanike kontrolne grupe ($p < 0,001$) (tabela 1).

Tabela 1
Aktivnosti AST, ALT, GGT, LDH i nivo MDA u pljuvački dece bez (kontrolna grupa) i sa (studijska grupa) gingivitisom

Parametri	Medijana (interkvartilna razlika)	
	kontrolna grupa (n = 30)	studijska grupa (n = 90)
ALT (IJ/min/mL)	6 (4–11,25)	11,5 (6–22,25)*
AST (IJ/min/mL)	16 (8–26,25)	21 (15–47) [†]
GGT (IJ/min/mL)	3,5 (2,15–4,75)	5,5 (3,25–7,9)**
LDH (IJ/min/mL)	79,5 (36,5–180,5)	104,5 (46–213,75)
MDA (μmol/L)	0,35 (0,21–0,56)	0,82 (0,55–0,99) [‡]

* $p < 0,05$; [†] $p < 0,01$; [‡] $p < 0,001$ vs kontrolna grupa

ALT – alanin-aminotransferaza; AST – aspartat-amiotransferaza; GGT – gama-glutamyl-transferaza; LDH – laktat-dehidrogenaza; MDA – malondialdehid

litativnog i kvantitativnog sastava pljuvačke u toku dana, svi uzorci pljuvačke uzeti su u isto doba dana. Uzeta je nestimulirana mešovita pljuvačka zato što se luči tokom najvećeg dela dana, duže vlaži oralne strukture i daje realniji prikaz stanja gingive od stimulirane pljuvačke.

Pljuvačni enzimi (ALT, AST, GGT, LDH) su određivani korišćenjem originalnih testova i mereni na autoanalizatoru firme Bio Systems A25, Španija.

Za određivanje MDA u pljuvački korišćena je modifikovana metoda sa tiobarbiturnom kiselinom (TBA)²². Pljuvačka je kombinovana sa 5% butilizovanim hidroksitoluenom i TBA rastvorom i inkubirana na 100° C. Nastali obojeni produkt očitavan je na talasnoj dužini od 535 nm i preračunavan preko molarog ekstinkcionog koeficijenta $1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ za MDA, a koncentracija je izražavana u μmol/L.

Ispitivani parametri obrađeni su statističkom metodom deskriptivne i kvantitativne analize (SPSS 14.0 for Windows 2003). Distribucija frekvencije ispitivana je Shapiro-Wilkovim testom. S obzirom da su primenjivani neparametrijski testovi, podaci su prikazani u vidu medijane i interkvartilne razlike. Za testiranje statističke značajnosti između ispitivanih grupa korišćena je rang-analiza (Kruskal-Wallis ANOVA), a za poređenje dve grupe podataka korišćen je neparametrijski Mann-Whitney Rank Sum Test. Za sve primenjene statističke testove određivani su nivoi statističke značajnosti p od 0,05, 0,01 i 0,001. Rezultati istraživanja sistematizovani su i prikazani tabelarno.

Rezultati

Rezultati ispitivanja aktivnosti enzima ALT, AST, GGT i LDH u nestimuliranoj, mešovitoj pljuvački ispitanika studijske i kontrolne grupe pokazali su da je aktivnost svih ispitivanih enzima u pljuvački ispitanika iz studijske grupe bila

Rezultati ispitivanja aktivnosti enzima ALT, AST, GGT i LDH u pljuvački ispitanika studijske grupe u odnosu na stepen inflamacije gingive pokazali su da je aktivnost svih ispitivanih enzima u pljuvački ispitanika sa jakom inflamacijom gingive bila statistički značajno viša u odnosu na aktivnost istih enzima u grupi ispitanika sa blagom inflamacijom gingive – ALT ($p < 0,01$), AST ($p < 0,001$), GGT ($p < 0,01$), LDH ($p < 0,001$) (tabela 2). Rezultati ispitivane aktivnosti enzima, osim za ALT u grupi ispitanika sa umerenom inflamacijom pokazali su statistički značajan porast u odnosu na aktivnost istih enzima u pljuvački ispitanika sa blagom inflamacijom – AST ($p < 0,01$), GGT ($p < 0,001$), LDH ($p < 0,05$) (tabela 2). I između grupa ispitanika sa umerenom i jakom inflamacijom gingive rezultati su pokazali statistički značajan porast aktivnosti ispitivanih enzima osim za GGT u grupi ispitanika sa jakom inflamacijom, ALT ($p < 0,001$), AST ($p < 0,01$), LDH ($p < 0,05$) (tabela 2). Rezultati ispitivanja nivoa MDA u pljuvački ispitanika studijske grupe u odnosu na stepen inflamacije gingive (blaga, umerena, jaka) pokazali su porast nivoa MDA sa porastom inteziteta inflamacije, ali ne statistički značajan (tabela 2).

Diskusija

Rezultati ispitivanja aktivnosti enzima ALT, AST, GGT i LDH u nestimuliranoj, mešovitoj pljuvački kod dece sa zdravom gingivom i sa gingivitisom pokazali su više vrednosti aktivnosti, za sve ispitivane enzime kod dece sa gingivitisom. Kako sastav pljuvačke odražava prirodu i obim reakcije organizma na periodontalnu infekciju to naši rezultati potvrđuju očekivan porast aktivnosti ispitivanih enzima kod postojanja inflamatornog procesa, lociranog u mekim tkivima potpornog aparata zuba, koji odgovara početnoj fazi oboljenja periodoncijuma, gingivitisu²³.

Tabela 2

Utjecaj stepena inflamacije na vrednosti gingivalnog indeksa, aktivnosti ALT, AST, GGT, LDH i nivo MDA u pljuvački dece sa gingivitisom

Parametri	Medijana (interkvartilna razlika)		
	blaga inflamacija	umerena inflamacija	jaka inflamacija
Gingivalni indeks	0,2 (0,1–0,42)	1,4 (1,2–1,9)	2,3 (2,25–2,65)
ALT (IJ/min/mL)	10 (3,75–17,25)**	8 (4–17,5) ^{□□}	20,5 (12,25–31)
AST (IJ/min/mL)	15 (11–21)** [‡]	23(18,5–38) ^{□□}	47,5 (21–56,25)
GGT (IJ/min/mL)	3,7 (2,47–5) ^{***, ‡}	6,75 (4,07–8,37)	7,3 (3,75–9,92)
LDH (IJ/min/mL)	48 (17–100,25)* [‡]	73,5 (46,5–171,5) [□]	174,5 (71–389)
MDA (μmol/L)	0,83 (0, 51–0,95)	0,82 (0,64–0,99)	0,79 (0,65–1)

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ vs umerena inflamacija; [□] $p < 0,05$; ^{□□} $p < 0,01$; ^{□□□} $p < 0,001$ vs jaka inflamacija; [‡] $p < 0,05$; ^{‡‡} $p < 0,01$; ^{‡‡‡} $p < 0,001$ vs jaka inflamacija

ALT – alanin-aminotransferaza; AST – aspartat-amiotransferaza; GGT – gama-glutamil-transferaza; LDH – laktat-dehidrogenaza; MDA – malondialdehid

Intracelularni enzimi ALT, AST, GGT i LDH prisutni su u mnogim humanim tkivima, ali sa različitim stepenom aktivnosti. Normalno ih ima u malim količinama i u pljuvački¹⁴. Povećana produkcija citosolnih i mitohondrijalnih enzima, preko gingivalne tečnosti dospelih u pljuvačku, lokalni je odgovor na inflamatorni proces u tkivu periodoncijuma²⁴. Aktivnost ovih enzima u gingivalnoj tečnosti predmet je interesovanja većeg broja studija iz razloga vernijeg prikaza stanja periodontalnih tkiva, zbog neposrednijeg kontakta sa njima^{25,26}. Manji broj studija bavi se aktivnošću ovih enzima u pljuvački i to odraslih bolesnika. Njihovi rezultati, kao i naši, pokazali su porast aktivnosti enzima kod ispitanika sa oboljenjem parodonticijuma, samo su vrednosti aktivnosti enzima bile više^{5,27,28}. Ako se ima u vidu da su naši ispitanici deca sa tek kompletiranom stalnom denticijom, to se ova razlika može objasniti obimnošću patološkog procesa kod odraslih, odnosno brojem zahvaćenih zuba i time koji deo gingive je zahvaćen ili ceo periodoncijum, kao i tokom i trajanjem zapaljenjskog procesa. Poznavanje toka i trajanja zapaljenjskog procesa veoma su važni pošto enzimi intracelularnog metabolizma imaju kratak poluživot, pa iz tog razloga često služe i kao indikatori svežeg oštećenja ćelija¹⁴.

Rezultati ispitivanja aktivnosti ALT, AST, GGT i LDH u pljuvački dece sa gingivitisom, u odnosu na stepen inflamacije gingive (blaga, umerena ili jaka) pokazali su porast aktivnosti u skladu sa intezitetom patološkog procesa u gingivi. Slična ispitivanja drugih autora pokazuju visoku korelaciju između aktivnosti pomenutih enzima i vrednosti kliničkih parametara koji se koriste u evaluaciji stanja periodontalnih tkiva⁶. Kako je porast aktivnosti razmatranih enzima srazmeran zahvaćenosti gingive patološkim procesom ili obimnosti tkivne destrukcije, to rezultati ovog i drugih istraživanja govore u prilog tome da bi vrednosti aktivnosti ovih enzima u pljuvački, mogle biti važan dijagnostički i prognostički biomarker funkcionalnog stanja periodoncijuma^{2,29}.

Takođe, važan u patogenezi oboljenja periodoncijuma i značajan biomarker stepena oksidativnog oštećenja ćelijskih membrana je malondialdehid³⁰. On je krajnji proizvod procesa lipidne peroksidacije, jednog od glavnih patofizioloških mehanizama oksidativnog oštećenja biomolekula^{31,12}. Intenzitet procesa, kao i mogućnost delimične ili potpune reparacije nastalog oštećenja, zavise od prooksidativnih, odnosno antioksidativnih uslova sredine u kojoj se proces odvija^{17,32}.

Rezultati našeg ispitivanja nivoa MDA u pljuvački dece sa zdravom gingivom i sa gingivitisom pokazali su više vrednosti kod dece sa gingivitisom. Oni potvrđuju očekivan porast nivoa MDA u pljuvački kod postojanja inflamatornog procesa u gingivi i u saglasnosti su sa rezultatima drugih autora¹⁸. Porast nivoa MDA u serumu, pljuvački ili gingivalnoj tečnosti kod postojanja oboljenja periodoncijuma dokazan je u brojnim studijama, pri čemu je najveći porast nivoa MDA evidentiran u gingivalnoj tečnosti, zatim pljuvački, a najniži u serumu obolelih¹¹. U većem broju ovih studija ispitanici su bili odrasli, uglavnom pušači ili sa postojanjem nekog opšteg oboljenja^{33,23}. Studije u kojima su ispitanici deca i to sa postojanjem nekog opšteg oboljenja, malobrojne su, dok sa zdravom decom i ne postoje, pa je rezultate teško porediti. Opšte, akutno ili hronično oboljenje, često i odgovarajući medikamenti u terapiji tog oboljenja, značajno menjaju stanje zdravlja potpornog aparata zuba i ostalih oralnih struktura, što rezultuje kvalitativnom i kvantitativnom izmenom sastava pljuvačke, samim tim i nivoa MDA u pljuvački, kada on neće biti validan pokazatelj samo stanja gingive³⁴.

Analiza nivoa MDA u pljuvački dece sa gingivitisom, nije pokazala značajnu razliku u odnosu na stepen inflamacije gingive. Objašnjenje treba tražiti u činjenici da se radi o deci sa tek formiranom stalnom denticijom i sa promenama u gingivi uglavnom u početnoj fazi, što kliničku procenu stanja gingive čini teškom. Ovakvo tumačenje potvrđuje i širok raspon vrednosti ispitivanog parametra unutar grupa. Oskudna klinička slika u početnoj fazi gingivitisa sužava mogućnost realne procene i čini je još subjektivnijom. Učestalost i težina gingivitisa rastu sa godinama starosti što pruža šire mogućnosti u izboru relevantnog testa za preciznu procenu stanja potpornog aparata zuba. Istraživanja u kojima se oboljenja periodoncijuma klasifikuju prema težini kliničke slike malobrojna su, a rezultati neusaglašeni. Dok jedna grupa autora koji su klasifikovali ispitanike prema težini oboljenja beleži značajan porast markera lipidne peroksidacije samo kod ispitanika sa uznapredovalim oboljenjem, dotle drugi autori zaključuju da je porast parametara oksidativnog stresa u skladu sa težinom periodontalnog oboljenja³⁵. Ovim rezultatima mogu se pridružiti i rezultati autora koji potvrđuju značajnu redukciju nivoa MDA nakon periodontalnog konzervativnog tretmana, što bitno menja težinu kliničke slike^{16,18}.

Zaključak

U pljuvački dece sa gingivitisom viša je aktivnost enzima ALT, AST, GGT i LDH i nivoa MDA u odnosu na aktivnost istih enzima i nivo MDA u pljuvački dece bez gingivitisa. Aktivnost ispitivanih enzima u pljuvački dece sa gin-

givitisom pokazuje porast u skladu sa intezitetom patološkog procesa, dok nivo MDA ne pokazuje značajnu razliku u odnosu na stepen inflamacije gingive. Ovakva saznanja ukazuju na mogućnost praktične primene ispitivanih parametara pljuvačke u dijagnostici rizika od nastanka oboljenja periodoncijuma.

L I T E R A T U R A

1. *Llena-Puy C.* The role of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11(5): E449–55.
2. *Ozmeric N.* Advances in periodontal disease markers. *Clin Chim Acta* 2004; 343(1-2): 1–16.
3. *Todorović T, Pavlića D, Stefanović G, Dožić I, Brajović G.* Saliva - as a diagnostic fluid. *Stomatološki Glasnik Srbije* 2004; 51(2 Suppl): 17–9.
4. *Todorović T, Dožić I, Pavlića D, Marković D, Ivanović M, Brajović G,* et al. Use of saliva as a diagnostic fluid in dentistry. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 2005; 133(7-8): 372–8. (Serbian)
5. *Totan A, Greabu M, Totan C, Spinu T.* Salivary aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and alkaline phosphatase: possible markers in periodontal diseases? *Clin Chem Lab Med* 2006; 44(5): 612–5.
6. *Todorović T, Dožić I, Barrero VM, Ljušković B, Pejović J, Marjanović M,* et al. Salivary enzymes and periodontal disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: 115–9.
7. *Ivanović DM, Carević RM.* Diagnostik of risk for appearance of oral diseases. In: *Vulović DM, Beloica D, Gajić M, Stenanović R, Ivanović DM, Carević Z,* et al. editors. *Preventive dentistry.* Belgrade: Elit Medica; 2002. p. 317–25. (Serbian)
8. *Kaufman E, Lamster IB.* Analysis of saliva for periodontal diagnosis. *J Clin Periodontol* 2000; 40: 115–9.
9. *Lugman S, Rizvi SI.* Protection od lipid peroxidation and carbonil formariion in proteins by capsaicin in human erythrocytes subjected to oxidative stress. *Phytotherapy Research* 2006; 20: 303–6.
10. *Greabu M, Purice M, Totan A, Spinu T, Totan C.* Salivary cortisol-marker of stress response to different dental treatment. *Rom J Intern Med* 2006; 44(19): 49–59.
11. *Akalm FA, Baltacıoğlu E, Alver A, Karabulut E.* Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 558–65.
12. *Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N.* A reiew of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2005; 15: 316–28.
13. *Cvetković T, Mitić B, Lazarević G, Vlabović P, Antić S, Stefanović V.* Oxidative stress parameters as possible urine markers in patients with diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 2009; 23(5): 337–42.
14. *Dorđević V.* Biochemical oxidation. In: *Koračević D, Bjelaković G, Dorđević V, Nikolić J, Pavlović D, Kocić G,* editors. *Biochemistri.* Beograd: Savremena administracija; 2006. p. 678–705. (Serbian)
15. *Bentur L, Mansour Y, Brik R, Eizenberg Y, Nagler RM.* Salivary oxidative stress in children during acute asthmatic attack and during remission. *Respir Med* 2006; 100(7): 1195–201.
16. *Mashayekhi F, Aghaboseini F, Rezaie A, Zamani MJ, Khorasani R, Abdollahi M.* alteration of cyclic nucleotides levels and oxidative stress in saliva of human subjects with periodontitis. *Jurnal of Contemporary Dental Practice* 2005; 15: 46–53.
17. *Panjamurthy K, Manoharan S, Ramachandran CR.* Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis. *Cellular and Molecular Biology Letters* 2005; 10: 255–64.
18. *Tsai CC, Chen HS, Chen SL, Ho YP, Wu YM, Hung CC.* Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research* 2005; 40: 378–84.
19. *Sheikhi M, Boubafrs RK, Hammarstrom KJ, Jarstrand C.* Lipid proxidation caused by oxygen radicals from Fusobacterium-stimulated neutrophils as a possible model for the emergence of periodontitis. *Oral diseases* 2001; 7: 41–6.
20. *Garg N, Sing R, Dixit J, Jain A, Tewari V.* Levels of lipid peroxides and antioxidants in smokers and nonsmokers. *J Periodontal Res* 2006; 41(5): 405–10.
21. *Loe H.* The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *J Period* 1967; 38: 610.
22. *Siciarç A, Weinberger B, Witz G, Hiatt M, Hegyi T.* Urinary thio-barbituric acid reacting substances as potential biomarkers of intrauterine hypoxia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 718–22.
23. *Champagne CM, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Beck JD, Of-fenbacher S.* Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2003; 31: 167–80.
24. *Andić J.* Oral homeostasis. Beograd: Nauka; 2000. (Serbian)
25. *Oringer RJ, Howel TH, Nevins ML, Reasner DS, Davis GH, Sekler J,* et al. Relationship between crevicular aspartate aminotransferase levels and periodontal disease progression. *J Periodontal Res* 2001; 72: 17–24.
26. *Tsalikis L, Malaka E, Pavlitou E, Konstantinidis A.* Aspartate aminotransferase levels in gingival crevicular fluid before and after periodontal treatment. *J Int Acad Periodontol* 2001; 3: 68–74.
27. *Barbosa SE, Salvador SL, Fogo JC, Marcantonio RA.* Use of aspartate aminotransferase in diagnostic periodontal disease: a comparative study of clinical and microbiological parameters. *J Oral Sci* 2003; 45: 32–8.
28. *Cesco RT, Ito IY, Albuquerque RF Jr.* Levels of aspartate aminotransferase in saliva of patient with different periodontal conditions. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 752–5.
29. *Numabe Y, Hisano A, Kamo K, Yoshie H, Ito K, Kurihara H.* Analysis of saliva for periodontal diagnosis and monitoring. *Periodontology* 2004; 40: 115–9.
30. *Brock GR, Butternorth CJ, Matthews JB, Chapple IL.* Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol* 2004; 32(7): 515–21.
31. *Dorđević V, Pavlović D, Kocić G.* Biochemia of free radicals. Nis: Sirius Print; 2000. (Serbian)
32. *Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB.* Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004; 286(3): R431–44.
33. *Sobaniec H, Sobaniec W, Sendrowski K, Sobaniec S, Pietruska M.* Antioxidant activity of blood serum and saliva in patients with periodontal disease treated due to epilepsy. *Adv Med Sci* 2007; 52 (Suppl 1): 204–6.
34. *Arana C, Cutando A, Ferrera MJ, Gómez-Moreno G, Worf CV, Bolaños MJ,* et al. Parameters of oxidative stress in saliva from diabetic and parenteral drug addict patients. *J Oral Pathol Med* 2006; 35(9): 554–9.
35. *Sculley DV, Langley-Evans SC.* Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation. *Clin Sci (Lond)* 2003; 105(2): 167–72.

Rad primljen 4. II 2009.



Dijagnostika i lečenje ishemijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi

Diagnosics and treatment of ischemic heart disease in hemodialysis patients

Dejan Petrović*, Vladimir Miloradović†, Mileta Poskurica*,
Biljana Stojimirović‡

Klinički centar Kragujevac, *Klinika za urologiju i nefrologiju, †Klinika za internu medicinu, Kardiološko odeljenje, Kragujevac, Srbija; Klinički centar Srbije, ‡Institut za urologiju i nefrologiju, Klinika za nefrologiju, Beograd, Srbija

Ključne reči:

koronarna bolest; arterioskleroza; hemodijaliza; faktori rizika; dijagnoza; lečenje.

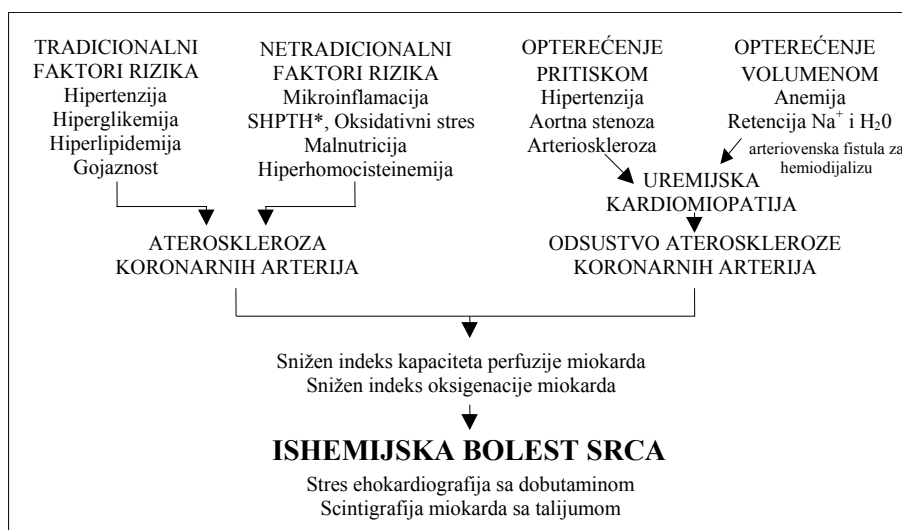
Key words:

coronary disease; arteriosclerosis; renal dialysis; risk factors; diagnosis; therapeutics.

Uvod

Ishemijska bolest srca je klinički sindrom u čijoj osnovi stoji nesklad između jačine protoka krvi kroz koronarne krvne sudove i metaboličkih zahteva miokarda. Prevalencija ishemijske bolesti srca kod bolesnika koji se leče hemodijalizom iznosi 40%¹. Osnovni razlog za nastanak ishemijske bolesti srca je ateroskleroza koronarnih arterija, a kod bolesnika na hemodijalizi prisutni su brojni faktori rizika koji dop-

rinose aterosklerozi: povišen arterijski krvni pritisak, poremećaj metabolizma lipida, mikroinflamacija, hiperhomocisteinemija, oksidativni stres i sekundarni hiperparatiroidizam¹⁻⁵. Uz to, kod 27% bolesnika na hemodijalizi simptomi ishemijske bolesti srca posledica su neaterosklerotskih promena koronarnih arterija, koje uključuju promene na malim krvnim sudovima miokarda (arterijska hipertenzija, dijabetes melitus, deponovanja kalcijuma), a nastanku simptoma doprinosi i hipertrofija leve komore (slika 1)^{5,6}.



Sl. 1 – Faktori rizika od razvoja ishemijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi (modifikovano prema referenci²)

*sekundarni hiperparatiroidizam

Faktori rizika od razvoja ishemijske bolesti srca

Faktori rizika povezani sa aterosklerozom koronarnih arterija

Kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega na hemodijalizi, uremijski milje pogoduje nastanku ateroskleroze i aterosklerotskih kardiovaskularnih komplikacija, a često je prisutan i razvoj ubrzane, galopirajuće ateroskleroze⁶.

Hipertenzija je nezavisan faktor rizika od razvoja ishemijske bolesti srca, a povećanje sistolnog arterijskog krvnog pritiska za 10 mmHg povećava rizik za 20–25%⁷. Kod bolesnika koji se leče hemodijalizom hipertenzija nastaje zbog preopterećenja volumenom i povećanja krutosti arterija. Ciljni predijalizni arterijski krvni pritisak treba da bude $\leq 140/90$ mmHg⁷⁻⁹. Lečenje hipertenzije kod ovih bolesnika treba da uključi određivanje odgovarajuće „suve telesne težine“ bolesnika, adekvatno trajanje hemodijalize, kontrolu unosa soli i vode, kao i primenu blokatora konvertaze angiotenzina I (ACE I) i/ili blokatora receptora za angiotenzin II (ARA), β -blokatora^{8,9}.

Dijabetes melitus je značajan faktor rizika od poremećaja funkcije endotela, razvoja ateroskleroze i ishemijske bolesti srca u populaciji bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega¹⁰⁻¹². Kontrola glikemije (glikolizirani hemoglobin – HbA_{1c} < 8%) značajno doprinosi smanjenju oštećenja srčanih struktura i poboljšanju funkcije miokarda bolesnika koji se leče hemodijalizom¹². Nivo HbA_{1c} kod bolesnika sa hroničnom slabošću bubrega treba da bude $\leq 7\%$, a kod bolesnika koji boluju od šećerne bolesti i leče se redovnim hemodijalizama HbA_{1c} $\leq 8\%$ ¹⁰⁻¹².

Mikroinflamacija je nezavisan faktor rizika od razvoja aterosklerotskih kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika koji se leče hemodijalizom^{13,14}. Kvalitet vode za hemodijalizu i biokompatibilnost dijalizne membrane imaju značajnu ulogu u izazivanju i održavanju hronične inflamacije niskog stepena kod ovih bolesnika. Normalna koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP) u serumu iznosi ≤ 5 mg/L, a koncentracija CRP > 10 mg/L ukazuje na povećan rizik od razvoja aterosklerotskih kardiovaskularnih komplikacija¹⁴. Bikarbonatna hemodijaliza sa polisulfonskom biokompatibilnom membranom i upotreba ultračistog rastvora za hemodijalizu, značajno doprinose smanjenju koncentracije CRP¹⁵.

Hiperhomocisteinemija (homocistein > 15 μ mol/L) nezavisan je faktor rizika od razvoja ateroskleroze kod bolesnika koji se leče hemodijalizom¹⁶. Hiperhomocisteinemija blokira aktivnost enzima dimetilarginin-dimetilhidrolaze, koji ima važnu ulogu u procesu razgradnje asimetričnog dimetilarginina (ADMA), doprinosi nakupljanju ADMA u endotelnim ćelijama krvnih sudova i otpočinjanju procesa ateroskleroze¹⁷⁻¹⁹. Primena folana, vitamina B₆, vitamina B₁₂ i aktivnog metabolita folne kiseline (N⁵-metiltetrahidrofolat), značajno doprinosi smanjenju koncentracija homocisteina u serumu bolesnika koji se leče hemodijalizom^{19,20}.

Hiperlipidemija je nezavisan faktor rizika od razvoja ateroskleroze kod bolesnika koji se leče hemodijalizom. Povećana koncentracija apolipoproteina (apo) C-III i smanjen odnos apo A-I/apo C-III, apo C-II/apo C-III i apo E/apo C-III

glavne su karakteristike uremijske hiperlipidemije^{21,22}. Bolesnici na hemodijalizi imaju povišenu koncentraciju triglicerida, lipoproteina bogatih trigliceridima koji sadrže apo B lipoprotein vrlo male gustine (VLDL) i lipoproteini srednje gustine (IDL), čestica oksidativno izmenjenog lipoproteina male gustine (LDL) – oxLDL i lipoproteina (a). Koncentracije ukupnog holesterola i lipoproteina male gustine (LDL) pokazuju tendenciju kretanja ka normalnim vrednostima, dok je koncentracija lipoproteina velike gustine (HDL) smanjena^{21,22}. Kod bolesnika koji se leče hemodijalizom čija je koncentracija albumina u serumu > 45 g/L u odsustvu mikroinflamacije i malnutricije, treba primeniti statine, ukoliko je koncentracija ukupnog holesterola > 6,20 mmol/L (> 240 mg/dL)^{21,22}. Prema *National Cholesterol Education Program* (NCEP) smernicama, kod bolesnika koji se leče redovnim hemodijalizama sa povišenim rizikom od razvoja kardiovaskularnih komplikacija, ciljni nivo LDL holesterola treba da bude < 2,60 mmol/L, a triglicerida < 1,70 mmol/L^{21,22}.

Poremećaj metabolizma kalcijuma, fosfata i parathormona ima značajnu ulogu u nastanku kalcifikacija koronarnih arterija, destabilizaciji aterosklerotskih plakova i nastanku valvularnih bolesti srca kod bolesnika koji se leče hemodijalizom^{23,24}. Kod ovih bolesnika proizvod solubiliteta $\geq 5,32$ mmol²/L² (≥ 65 mg²/dL²) povezan je sa kalcifikacijom koronarnih arterija²⁵. Kod bolesnika koji se leče hemodijalizom upotreba vezača fosfata koji ne sadrže kalcijum, novih metabolita vitamina D, kalcimimetika i pažljiv odabir rastvora za hemodijalizu prema koncentraciji kalcijuma u njemu sprečavaju razvoj kalcifikacija i umanjuju progresiju postojećih kalcifikacija koronarnih arterija²⁴⁻²⁷.

Faktori rizika koji nisu povezani sa aterosklerozom koronarnih arterija

U populaciji bolesnika koji se leče hemodijalizom razvoju ishemijske bolesti srca doprinose i hipertrofija miokarda leve komore, fibroza intersticijuma miokarda i promene u mikrocirkulaciji miokarda, koje se manifestuju povećanjem debljine arterija i interkapilarne difuzione distance za kiseonik²⁸⁻³¹.

Hipertrofija leve komore je glavni faktor rizika od razvoja kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika na hemodijalizi. Prevalencija hipertrofije leve komore kod ovih bolesnika iznosi 75%, a glavni faktori rizika od njenog razvoja su povišen arterijski krvni pritisak, arterioskleroza, aortna stenoza, anemija, povećan volumen ekstracelularne tečnosti (retencija natrijuma i vode) i povećan protok krvi kroz vaskularni pristup za hemodijalizu³²⁻³⁷.

Rizik od *de novo* razvoja ishemijske bolesti srca statistički je značajno viši kod bolesnika sa indeksom mase leve komore (LVMi) > 160 g/m², u odnosu na bolesnike sa LVMi < 150 g/m². Koncentrična hipertrofija leve komore, dilatacija leve komore i poremećaj sistolne funkcije leve komore nezavisni su faktori rizika od *de novo* razvoja ishemijske bolesti srca³⁷.

Klinička slika ishemijske bolesti srca

Asimptomatska bolest koronarnih arterija prisutna je kod 53% bolesnika koji se leče hemodijalizom³⁸. Kliničko ispoljavanje akutnog koronarnog sindroma nekarakteristično

je kod ovih bolesnika (odsustvo bola u grudima i elevacije ST segmenta), što onemogućava njegovo pravovremeno otkrivanje³⁹. Samo 19,1% bolesnika sa akutnim infarktom miokarda koji se leče hemodijalizom ima elevaciju ST segmenta, u odnosu na 35,9% kod bolesnika koji se ne leče hemodijalizom³⁹. Novonastali blok leve grane, kao posledica akutnog koronarnog sindroma, češći je kod bolesnika koji se leče hemodijalizom (8,1% prema 5,8%)³⁹. Zbog zakašnjenja u dijagnostikovanju akutnog koronarnog sindroma onemogućena je pravovremena primena reperfuzione terapije. Samo 10,2% bolesnika sa akutnim infarktom miokarda, koji se leče hemodijalizom primi reperfuzionu terapiju, u poređenju sa 24,6% nedijaliznih bolesnika³⁹. Elevacija ST segmenta i novonastali kompletan blok leve grane kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda koji se leče hemodijalizom ukazuju na potrebu primene reperfuzione terapije (akutne koronarne reperfuzije)³⁹.

Posle preležanog akutnog infarkta miokarda kod bolesnika koji se leče hemodijalizom jednogodišnja stopa mortaliteta iznosi 59%, a stopa dvogodišnjeg mortaliteta 73%. Ovako loš ishod akutnog infarkta miokarda posledica je neravovremene dijagnostike (atipična prezentacija akutnog infarkta miokarda) i neblagovremene primene odgovarajuće terapije³⁹.

Kod bolesnika koji se leče hemodijalizom postoji visok rizik od nastanka iznenadne srčane smrti⁴⁰. Kod njih je stopa iznenadne srčane smrti 5–7% godišnje⁴¹. Glavni uzroci za njen nastanak su koronarna arterijska bolest srca, hipertrofija leve komore i smanjena koronarna perfuzija, i promene u koncentraciji elektrolita u toku hemodijalize³⁹⁻⁴².

Dijagnostika ishemijske bolesti srca

Procena kardiovaskularnog statusa bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega uključuje evaluaciju biohemijskih parametara, elektrokardiografiju, ehokardiografiju, scintigrafiju miokarda, stres ehokardiografiju i elektronsku kompjuterizovanu tomografiju (*Electron-beam ultrafast computed tomography* – EBCT), koja je specifična za procenu sadržaja kalcijuma u koronarnim arterijama⁴³.

Neinvazivna dijagnostika ishemijske bolesti srca

U kliničkoj kardiologiji koriste se četiri grupe laboratorijskih testova: I – za određivanje faktora kardiovaskularnog rizika (homocistein, ADMA, lipidi, oxLDL, malondialdehid); II – za procenu mikroinflamacije, nestabilnosti plaka koronarnih arterija i rizika njegovog prskanja (CRP, holin); III – za određivanje pokazatelja ishemijske i oštećenja srčanog tkiva (albumin izmenjen ishemijskom – *ischemia modified albumin* – IMA) kreatinin kinaza (CK), laktat dehidrogenaza (LDH), glutamat oksaloacetat transaminaza (AST), srčani troponini (cTn) i IV – za određivanje pokazatelja funkcije miokarda (određivanje srčanih natriuretskih hormona: atrijalni natriuretski peptid, moždani natriuretski peptid, N-terminalni proBNP)⁴⁴⁻⁴⁶.

Mioglobin je protein molekulske mase 17 kDa, nalazi se u citoplazmi mišićnih ćelija srca i skeleta, i lako se iz njih oslobađa posle oštećenja¹². Njegova koncentracija u serumu

raste nakon 1,5–2 sata od oštećenja miokarda. Prema preporukama *European Society of Cardiology/American College of Cardiology* (ESC/ACC) koncentracija mioglobina i izoenzima CK nađenog u srčanom mišiću (CK-MB) u plazmi koriste se kao rani pokazatelji oštećenja miokarda^{47,48}. Međutim, aktivnost CK-MB nije potpuno pouzdana za dijagnostikovanje oštećenja miokarda kod bolesnika na hemodijalizi, jer može biti povećana kod 5–50% bolesnika i u odsustvu srčanih simptoma ili podataka o oštećenju miokarda⁴⁸.

Srčani troponini (cTnT i cTnI) pokazuju oštećenje ćelija miokarda⁴³⁻⁴⁶. Koncentracija cTn povišena je kod 40% bolesnika koji se leče hemodijalizom, bez simptoma od akutnog koronarnog sindroma. Kod ovih bolesnika, cTnT pokazuje supkliničko oštećenje ćelija miokarda (*minimal myocardial damage*) i prediktor je razvoja opšteg i kardiovaskularnog mortaliteta, dok cTnI pokazuje razvoj akutnog koronarnog sindroma (cTnI ≥ 2 ng/mL uz progresivni porast u toku vremena)^{43,46,49}.

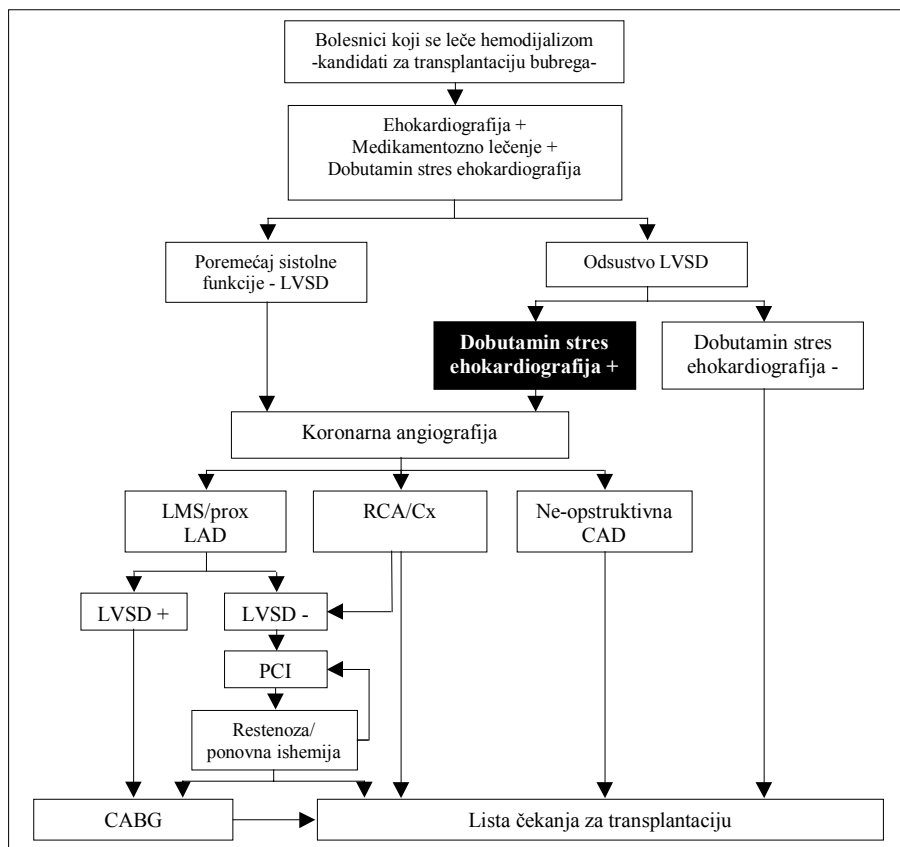
Stres testovi koji se zasnivaju na fizičkom opterećenju, kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega imaju ograničenu vrednost zbog smanjene tolerancije fizičkog opterećenja. Od svih farmakoloških stres testova za dokazivanje ishemijske bolesti srca kod ovih bolesnika najveći značaj ima stres ehokardiografski test sa dobutaminom (slika 2). Talijumski stres test (²⁰¹Ta-scintigrafija miokarda), takođe, koristiti se za dijagnostikovanje ishemijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi⁵⁰. Za dokazivanje kalcifikacija koronarnih arterija (kalcifikacija medije) kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega najveći značaj ima EBCT⁵¹.

Dijagnostika akutnog koronarnog sindroma

Prema preporukama ACC/ESC infarkt miokarda definiše se kao spontani anginozni bol u trajanju dužem od 20 minuta. Praćen je povećanjem koncentracije cTn (cTnI), elevacijom ST segmenta $\geq 0,2$ mV u odvodima V1–V3, ili $\geq 0,1$ mV u ostalim odvodima, ili prisustvom Q-talasa u odvodima V1–V3, ili Q-talasa ≥ 1 mm i šireg od ≥ 30 ms u najmanje dva uzastopna odvoda. Pojava novog bloka leve grane, takođe, može da ukaže na razvoj akutnog infarkta miokarda⁴³. Koncentracija cTnI (progresivni porast u toku vremena) osetljiva je za dijagnostikovanje akutnog infarkta miokarda kod bolesnika na hemodijalizi. Koncentracija cTnI ≥ 2 ng/mL, uz progresivni porast u toku vremena, ukazuje na akutni infarkt miokarda, kao i odnos CK-MB/ukupni CK veći od 5% [(CK-MB/CK) x 100 (%)]. Koncentracija ukupne CK > 232 U/L i CK-MB > 16 U/L, kao i odnos CK-MB 2/CK-MB 1 $\geq 1,5$ takođe ukazuju na akutni infarkt miokarda⁴³.

Invazivna dijagnostika ishemijske bolesti srca

Zlatni standard za dijagnostikovanje koronarne arterijske bolesti srca kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega je angiografija koronarnih arterija (koronarografija)⁵¹. Koronarografija omogućava utvrđivanje lokalizacije aterosklerotskih plakova i procenu broja zahvaćenih koronarnih arterija i hemodinamske značajnosti mesta



Sl. 2 – Skrining za dijagnostikovanje ishemijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi

LVSD – left ventricular systolic dysfunction; LMS – left main stem; LAD – left artery descendens; RCA – right coronary artery; Cx – circumflex artery; CAD – koronarna arterijska bolest; CABG – hirurški koronarni arterijski by pass; PCI – perkutane koronarne intervencije

stenoze koronarne arterije. Na osnovu toga bira se interventna procedura⁵¹. Za određivanje lokalizacije kalcifikacija u aterosklerotskom plaku koronarnih arterija koristi se intravaskularni ultrazvuk⁵¹.

Kod bolesnika sa hroničnom slabošću bubrega invazivna evaluacija koronarne arterijske bolesti srca povećava rizik od razvoja nefropatije izazvane kontrastom (kontrastna nefropatija). Kontrastna nefropatija se definiše kao apsolutni porast koncentracije kreatinina u serumu $\geq 44,2 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 0,5 \text{ mg/dl}$) ili relativni porast $\geq 25\%$ od bazalne vrednosti posle primene kontrasta⁵¹.

Lečenje ishemijske bolesti srca

Kod bolesnika sa hroničnim bolestima bubrega i završnim stadijumom hronične slabosti bubrega sprečavanje razvoja koronarne arterijske bolesti treba da uključi kontrolu faktora rizika od razvoja ateroskleroze (tabela 1)^{52, 53}.

Lečenje ishemijske bolesti srca kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega podrazumeva primenu primarne i sekundarne terapijske strategije. Primarna terapijska prevencija podrazumeva blagovremeno uključivanje antiagregacijske terapije, statina i beta blokatora⁵⁴⁻⁶⁰.

Sekundarna prevencija ishemijske bolesti srca kod bolesnika u završnom stadijumu hronične slabosti bubrega i na hemodijalizi treba da uključi koronarnu revaskularizaciju koronarnih arterija i, eventualno, perkutanu implantaciju kardioverter defibrilatora^{29, 55}.

Prema nalazu koronarografije bolesnici se mogu podeliti u dve grupe, u grupu sa visokim rizikom od razvoja akutnog koronarnog sindroma (koronarna arterijska bolest glavne leve koronarne arterije, trosudovna bolest – ateroskleroza sva tri koronarna arterijska krvna suda, umereni simptomi i smanjena funkcija leve komore, dvosudovna bolest sa zahvatanjem proksimalnog dela leve koronarne arterije) i u grupu sa niskim rizikom od razvoja akutnog koronarnog sindroma (jednosudovna bolest – zahvaćenost samo jednog koronarnog krvnog suda i dobra funkcija miokarda)^{54, 61}. Kod bolesnika sa visokim rizikom *coronary artery by pass grafting* snižava rizik od akutnog koronarnog sindroma, a kod bolesnika sa niskim rizikom indikovana je medikamentna terapija i perkutana transluminalna angioplastika ili ugradnja stenta *coronary artery stenting* (slika 3)^{54, 61}.

Da bi se izabrala odgovarajuća interventna procedura kod bolesnika koji imaju kalcifikaciju aterosklerotskih plakova koronarnih arterija potrebno je utvrditi da li je kalcijum u plaku lokalizovan u bazalnom delu ili na površini plaka⁵¹. Kod površinske kalcifikacije aterosklerotskih plakova koronarnih arterija metoda izbora je visokofrekventna rotaciona aterektomija *high-frequency rotational atherectomy*, a ako je kalcifikacija u bazalnom delu plaka indikovana je balon dilatacija ili ugradnja stenta⁵¹.

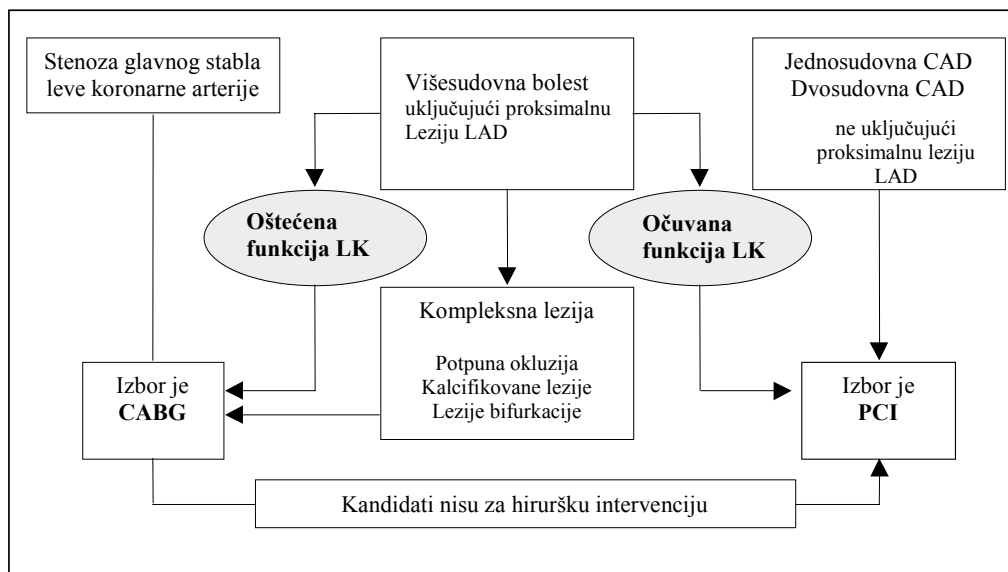
Kod bolesnika na hemodijalizi kojima je urađena koronarografija i ugrađen stent koronarnih arterija indikovana je primena antiagregacijske terapije, uključujući i blokator glikoprotein IIb/IIIa receptora^{51, 54, 61}.

Tabela 1

Ciljne vrednosti faktora rizika za sprečavanje razvoja ishemijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi (modifikovano prema referenci 52)

Faktori rizika	Ciljna vrednost
Hipertenzija	Predijalizni arterijski krvni pritisak < 140/90 mmHg
Hiperglikemija	Glikozilirani hemoglobin ≤ 8,0%
Hiperhomocistinemija	Homocistein < 15 μmol/l
Hiperlipidemija	LDL holesterol < 2,6 mmol/L
Anemija	Hct = 33–36%, Hb = 110–120 g/L
Albumin	Koncentracija albumina = 35–55 g/L
Inflamacija	C-reaktivni protein < 10 mg/L
Q _{AV} (mL/min)	Protok krvi kroz vaskularni pristup za HD – Q _{AV} = 500–1000 mL/min
Sekundarni hiperparatireoidizam	[PO ₄ ³⁻] < 1,8 mmol/L, [Ca ²⁺] x [PO ₄ ³⁻] < 4,4 mmol ² /L ² , iPTH 100–300 pg/mL

Hct – hematokrit; Hb – hemoglobin; Q_{AV} – protok krvi kroz arterio-vensku fistulu; PO₄³⁻ – jon fosfata; [Ca²⁺] x [PO₄³⁻] – proizvod solubiliteta; PTH – intaktni parathormon



Sl. 3 – Algoritam za izbor načina revaskularizacije koronarnih arterija kod bolesnika koji se leče hemodijalizom (modifikovano prema referenci 62)

LK – leva komora; CAD – koronarna arterijska bolest; LAD – left anterior descendens; CABG – coronary artery bypass grafting; PCI – percutaneous coronary intervention

Bolesnici sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega izloženi su povišenom riziku od smrti zbog ishemijske bolesti srca. U poslednjoj deceniji utvrđeno je da metabolički milje koji nastaje kao posledica gubitka funkcije bubrega ubrzava proces ateroskleroze. Visoka prevalencija ateroskleroze kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične

slabosti bubrega zahteva rano otkrivanje faktora rizika od ateroskleroze i pravovremenu primenu odgovarajuće terapije radi postizanja ciljnih vrednosti faktora rizika i sprečavanja i usporavanja razvoja aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti u ovoj populaciji bolesnika^{61–64}.

L I T E R A T U R A

1. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(7): 1606–15.
2. Parfrey PS. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 Suppl 5: 58–68.
3. Petrović D, Stojimirović B. Prevalence of risk factors for development of cardiovascular complications in hemodialysis patients. In: Radenković S. (editor.) *Cardioneurology 3*. Naiss: GIP "PUNTA", 2007. p. 35–43. (Serbian)
4. Petrović D, Stojimirović B. Blood flow through vascular approach of hemodialysis – risk factors for the development of cardiovascular complications in hemodialysis patients. *Med Pregl* 2007; 60(3–4): 183–6. (Serbian)
5. Locatelli F, Bommer J, London GM, Martín-Malo A, Wanner C, Yaqoob M, et al. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(3): 459–68.
6. Goldsmith DJ, Covic A. Coronary artery disease in uremia: etiology, diagnosis, and therapy. *Kidney Int* 2001; 60(6): 2059–78.
7. Wheeler DC, Baigent C. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure. In: Loscalzo J, London GM, editors. *Cardiovascular disease in end-stage renal failure*. New York: The Oxford University Press 2000; p. 3–28.
8. Locatelli F, Covic A, Chazot C, Leunissen K, Luño J, Yaqoob M. Accorde Programme. Hypertension and cardiovascular risk assessment in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(5): 1058–68.

9. *Agarwal R.* Hypertension and survival in chronic hemodialysis patients-past lessons and future opportunities. *Kidney Int* 2005; 67(1): 1–13.
10. *Levey AS, Eknoyan G.* Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(4): 828–33.
11. *Foley R.* Cardiovascular disease in diabetic patients with renal disease. *Acta Diabetol* 2002; 39 (Suppl 1): 9–14.
12. *Marwick TH.* Diabetic heart disease. *Heart* 2006; 92(3): 296–300.
13. *Lacson E Jr, Levin NW.* C-reactive protein and end-stage renal disease. *Semin Dial* 2004; 17(6): 438–48.
14. *Petrović D, Obrenović R, Poskaurica M, Stojimirović B.* Correlation of C-reactive protein with echocardiographic parameters of hypertrophic and ischemic heart disease in patients on regular hemodialyses. *Med Pregl* 2007; 60 Suppl 2: 160–4. (Serbian)
15. *Ward RA.* Ultrapure dialysate. *Semin Dial* 2004; 17(6): 489–97.
16. *Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G.* Novel Cardiovascular Risk Factors in End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: S77–S80.
17. *Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, Fermo I, Benedetto FA, Cataliotti A, et al.* Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61(2): 609–14.
18. *Massy ZA.* Potential strategies to normalize the levels of homocysteine in chronic renal failure patients. *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl 84): 134–6.
19. *Petrović D, Stojimirović B.* Homocystein – a risk factor for the development of cardiovascular complications in hemodialysis patient. In: *Radenković S*, editor. *Cardiography 2*. Niš: GIP "PUNTA"; 2005 p. 31–6. (Serbian)
20. *Buccianti G, Raselli S, Baragetti I, Bamonti F, Corghi E, Novembrino C, et al.* 5-methyltetrahydrofolate restores endothelial function in uraemic patients on convective haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(5): 857–64.
21. *Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, et al.* Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004; 291(4): 451–9.
22. *Petrović D, Stojimirović B.* Managing dyslipidemia in dialysis patients. In: *Stefanović V*, editor. *Nephrology based on proofs*. Niš: School of Medicine; 2006. p. 69–79. (Serbian)
23. *McCullough PA.* Coronary artery disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(3): 611–6.
24. *Petrović D, Stojimirović B.* Secondary hyperparathyroidism – a risk factor for the development of cardiovascular complications in hemodialysis patients. *Med Pregl* 2009; 62: (In press) (Serbian)
25. *Block G, Port FK.* Calcium phosphate metabolism and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial* 2003; 16(2): 140–7.
26. *Chertow GM, Burke SK, Raggi P.* *Treat to Goal Working Group.* Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62(1): 245–52.
27. *Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, et al.* Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68(4): 1815–24.
28. *Amann K, Ritz E.* The heart in renal failure: morphological changes of the myocardium–new insights. *J Clin Basic Cardiol* 2001; 4: 109–13.
29. *Amann K, Tyralla K.* Cardiovascular changes in chronic renal failure–pathogenesis and therapy. *Clinical nephrology* 2002; 58 (Suppl 1): S62–72.
30. *Tyralla K, Amann K.* Cardiovascular changes in renal failure. *Blood Purif* 2002; 20: 462–5.
31. *Gross ML, Ritz E.* Hypertrophy and fibrosis in the cardiomyopathy of uremia-beyond coronary heart disease. *Semin Dial* 2008; 21(4): 308–18.
32. *Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN.* Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(5): 1079–84.
33. *Rigatto C, Parfrey PS.* Uraemic cardiomyopathy: An overload cardiomyopathy. *J Clin Basic Cardiol* 2001; 4: 93–5.
34. *Stojimirović B, Petrović D, Obrenović R.* Left ventricle hypertrophy in hemodialysis patients: significance of anemia. *Med Pregl* 2007; 60(Suppl 2): 155–9. (Serbian)
35. *Petrović D, Stojimirović B.* Left ventricle hypertrophy – risk factor for the development of ischemic heart disease. In: *Poskaurica M*, editor. *Ischemic heart disease in patients with end stage chronic renal failure*. Kragujevac: Inter Print 2007. p. 46–58. (Serbian)
36. *Petrović D, Stojimirović B.* Left ventricle hypertrophy in patients treated with regular hemodialysis. *Med Pregl* 2008; 61(7–8): 369–74. (Serbian)
37. *London GM.* Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial* 2003; 16(2): 85–94.
38. *Berl T, Henrich W.* Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(1): 8–18.
39. *Herzog CA, Littrell K, Arko C, Frederick PD, Blaney M.* Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: a collaborative project of the United States Renal Data System and the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 2007; 116(13): 1465–72.
40. *Herzog CA.* Can we prevent sudden cardiac death in dialysis patients? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2(3): 410–2.
41. *Sood MM, Pauly RP, Rigatto C, Komenda P.* Left ventricular dysfunction in the haemodialysis population. *NDT Plus* 2008; 1: 199–205.
42. *Herzog CA, Mangrum JM, Passman R.* Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial* 2008; 21(4): 300–7.
43. *Hussein M, Mooij J, Ronjuleh H, Al Shenani O.* Cardiac troponin-I and its prognostic significance in a dialysis population. *Hemodial Int* 2004; 8(4): 332–7.
44. *Panteghini M.* Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25(14): 1187–96.
45. *Panteghini M.* Biochemical markers of cardiac diseases. *Jugoslav Med Biohem* 2004; 23(3): 201–11.
46. *Petrović D, Jagić N, Miloradović V, Stojimirović B.* Clinical importance of biochemical markers of cardiac damage in hemodialysis patients. *Ser J Exp Clin Res* 2008; 9(1): 5–8.
47. *Kemp M, Donovan J, Higham H, Hooper J.* Biochemical markers of myocardial injury. *Br J Anaesth* 2004; 93(1): 63–73.
48. *Beciani M, Tedesco A, Violante A, Cipriani S, Azgarito M, Sturniolo A, et al.* Cardiac troponin I (2nd generation assay) in chronic haemodialysis patients: prevalence and prognostic value. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(5): 942–6.
49. *Petrović D, Obrenović R, Stojimirović B.* Cardiac troponins and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Clin Lab* 2008; 54(5-6): 145–52.
50. *Johnston N, Dargie H, Jardine A.* Diagnosis and treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: Ischaemic heart disease. *Heart* 2008; 94(8): 1080–8.
51. *Bocksch W, Fateh-Moghadam S, Mueller E, Huebns S, Waigand J, Dietz R.* Percutaneous coronary intervention in patients with end-stage renal disease. *Kidney Blood Press Res* 2005; 28(5–6): 270–4.
52. *Massy ZA, Kasiske BL.* Prevention of cardiovascular complications in chronic renal disease. In: *Loscalzo J, London GM*, editors. *Cardiovascular disease in end-stage renal failure*. New York: The Oxford University Press; 2000. p. 463–81.
53. *Johnson DW, Craven AM, Isbel NM.* Modification of cardiovascular risk in hemodialysis patients: an evidence-based review. *Hemodial Int* 2007; 11(1): 1–14.
54. *Murphy SW.* Management of heart failure and coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial* 2003; 16(2): 165–72.

55. *Herzog CA*. How to manage the renal patient with coronary heart disease: the agony and the ecstasy of opinion-based medicine. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(10): 2556–72.
56. *Herzog CA*. Cardiac arrest in dialysis patients: approaches to alter an abysmal outcome *Kidney Int* 2003; 63(Suppl 84): S197–S200.
57. *Dennis VW*. Coronary Heart Disease in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(11 Suppl 2): S103–S106.
58. *McCullough PA*. Evaluation and treatment of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2005; 67(Suppl 95): S51–8.
59. *Furgeson SB, Chonchol M*. Beta-blockade in chronic dialysis patients. *Semin Dial* 2008; 21(1): 43–8.
60. *Gupta R, Birnbaum Y, Uretsky BF*. The renal patient with coronary artery disease: current concepts and dilemmas. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(7): 1343–53.
61. *Nolan CR*. Strategies for improving long-term survival in patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(Suppl 2): 120–7.
62. *Williams ME*. Coronary revascularization in diabetic chronic kidney disease/end-stage renal disease: a nephrologist's perspective. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(2): 209–20.
63. *Petrović D, Stojimirović B*. Cardiovascular morbidity and mortality in patients treated with hemodialysis-epidemiological analysis. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(12): 893–900.
64. *Remppis A, Ritz E*. Cardiac problems in the dialysis patients: beyond coronary disease. *Semin Dial* 2008; 21: 319–25.

Rad primljen 15. I 2009.



Uspešno lečenje polimedikamentnog trovanja metoprololom, diltiazemom i cilazaprilom

Successful treatment of polymedamentous poisoning with metoprolol, diltiazem and cilazapril

Milan R. Radovanović*, Goran M. Miletić*, Mirjana S. Radovanović†

Klinički centar „Kragujevac“, *Centar za urgentnu medicinu,

†Centar za anesteziju i reanimaciju, Kragujevac, Srbija

Apstrakt

Uvod. Trovanje lekovima sa kardiodepresivnim dejstvom je urgentno stanje u medicini koje se, i pored savremenog terapijskog pristupa, karakteriše visokim mortalitetom. Zadesna ili namerna trovanja ovim lekovima imaju za posledicu depresiju srčane aktivnosti i kardiovaskularni kolaps. Savremenu terapiju teških trovanja beta blokatorima i blokatorima kalcijumskih kanala, pored nespecifične, čini i specifična antidotska terapija glukagonom, kao i primena adrenergičkih lekova, kalcijuma, inhibitora fosfodiesteraze i insulina primenjenog u obliku hiperinsulinemija/euglikemija terapije. Međutim, i pored primene savremenih lekova presudni značaji za preživljavanje teško otrovanih imaju pravovremene mere nespecifične detoksikacione terapije i kardiopulmonalne reanimacije. **Prikaz bolesnika.** U radu je prikazana bolesnica, stara 28 godina, hospitalizovana zbog kardiogenog šoka i poremećenog stanja svesti (Glazgov koma skor = 4) uzrokovanih akutnim trovanjem zbog uzimanja 2 g metoprolola (Presolol®), 1,8 g diltiazema (Cortiazem®) i 50 mg cilazaprila (Zobox®). Kod bolesnice je sprovedena produžena kardiopulmonalna reanimacija tokom prvih 16 sati hospitalizacije koja je uključivala primenu 8 L infuzionih rastvora, 17 mg adrenalina, 4 mg atropina, 4 mg glukagona i 1,6 g dopamina, uz elektrostimulaciju privremenim pejsmejkerom i primenu mehaničke ventilacije. U definisanom vremenskom periodu registrovano je normalizovanje stanja svesti, obustavljena je mehanička ventilacija, uspostavljena normalna srčana aktivnost i hemodinamska stabilnost. Tokom hospitalizacije bolesnica je lečena od lakšeg oblika pneumonije, a nakon deset dana potpuno oporavljena upućena je na kućno lečenje. **Zaključak.** Brzo pružanje prve pomoći, sprovođenje mera nespecifične detoksikacije, pravovremeno započinjanje mera kardiopulmonalne reanimacije i multidisciplinarno lečenje u jedinicama intenzivne nege značajno povećava izgleda za potpuno izlečenje bolesnika sa teškim oblicima polimedikamentoznih trovanja lekovima sa kardiodepresivnim dejstvom.

Ključne reči:

trovanje; lekovi, kombinacije; metoprolol; diltiazem; cilazapril; lečenje, urgentno.

Abstract

Introduction. Poisoning caused by drugs with cardiodepressive effects is an urgent condition in medicine which is associated with high mortality rate regardless of modern therapeutic methods. Accidental or intentional poisoning with these drugs produces heart activity depression and cardiovascular collapse as consequences. Current therapy for severe poisoning caused by beta-blockers and calcium channel blockers includes both unspecific and specific antidote therapy with glucagon, as well as application of adrenergic drugs, calcium, phosphodiesterase inhibitors and hyperinsulinemia/euglycemia therapy. However, even with the application of these drugs, prompt measures of unspecific detoxication therapy and cardiopulmonary reanimation are crucial for survival of patients with severe poisoning. **Case report.** A 28-year-old female patient was hospitalized for cardiogenic shock and altered state of consciousness (Glasgow coma score = 4), caused by acute poisoning with 2 g of metoprolol (Presolol®), 1.8 g of diltiazem (Cortiazem®) and 50 mg of cilazapril (Zobox®). Prolonged cardiopulmonary resuscitation was applied during the first 16 hours of hospitalization, including administration of crystalline solutions (8 L), 17 mg of adrenaline, 4 mg of atropine, 4 mg of glucagone and 1.6 g of dopamine, with electro-stimulation by temporary pacemaker and mechanical ventilation. In a defined time period, normalized state of consciousness was registered, mechanical ventilation was stopped and normal heart activity and hemodynamic stability were accomplished. During hospitalization the patient was treated for mild pneumonia and after ten days, completely recovered, was released and sent to home treatment. **Conclusion.** Prompt measures of cardiopulmonary resuscitation and multidisciplinary treatment in intensive care units significantly increase the chances of complete recovery of a patient with severe poisoning caused by drugs with cardiodepressive effects.

Key words:

poisoning; drug combinations; metoprolol; diltiazem; cilazapril; emergency treatment.

Uvod

Akutna trovanja predstavljaju značajan zdravstveni problem. Osobe sa akutnim trovanjima čine 3–5% ukupnog broja bolesnika lečenih u službama urgentne medicine¹. Akutna trovanja lekovima čine 40–60% svih akutnih trovanja². Kod dece najčešće je reč o zadesnim, dok su kod odraslih najčešća namerna, suicidalna trovanja^{3,4}. Češća su u ženskoj populaciji i kreću se u rasponu od 2/3 do 3/4 svih medikamentnih intoksikacija². Zadnjih godina sve veći broj trovanja lekovima registruje se kod mladih osoba, tako da se prema podacima Američkog centra za kontrolu trovanja za 2004. godinu od 2,4 miliona prijavljenih akutnih trovanja u dve trećine slučajeva radilo o osobama mladim od 20 godina^{5,6}. U poslednjih desetak godina zabeležen je značajan porast trovanja koja se manifestuju teškim poremećajima koji zahvataju različite organske sisteme i nekada se završavaju smrću otrovanih. Mortalitet kod akutnih trovanja lekovima je relativno nizak, za razliku od trovanja neekovitim supstancama (korozivna sredstva, pesticidi, metanol) koja se karakterišu visokim mortalitetom⁷.

Trovanje lekovima za lečenje kardiovaskularnih bolesti je retko, ali se često manifestuje ozbiljnim poremećajima u funkcionisanju različitih organskih sistema i karakteriše relativno visokim mortalitetom. Podaci Američkog centra za kontrolu trovanja ukazuju da je 1989. godine registrovano 5 000 slučajeva trovanja beta blokatorima (15 sa smrtnim ishodom) i 8 300 slučajeva trovanja blokatorima kalcijumskih kanala (69 sa smrtnim ishodom). Tokom 2004. godine svako trideseto trovanje lekovima bilo je trovanje lekovima za terapiju kardiovaskularnih bolesti, pri čemu su 162 (0,2%) za posledicu imala smrtni ishod. Od ukupnog broja trovanja kardiovaskularnim lekovima 37% bila su trovanja beta-blokatorima i blokatorima kalcijumskih kanala⁶.

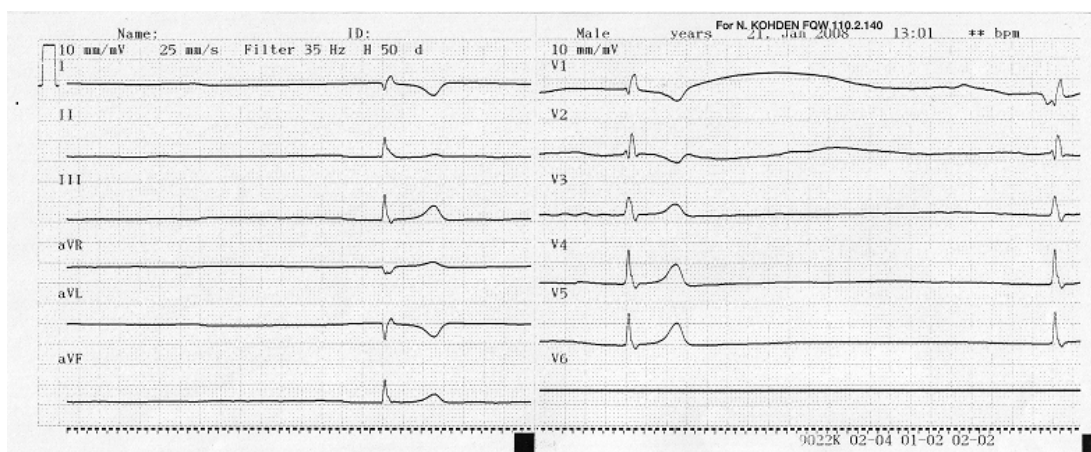
Trovanje beta blokatorima i blokatorima kalcijumskih kanala praćeno je poremećajima srčanog ritma, sprovdljivo-

u konverziji adenozin trifosfata (ATP) u cikloadenozni monofosfat (cAMP), aktiviranje protein-kinaze i ulazak jona kalcijuma u ćeliju. Isti krajnji efekat javlja se i kod prekomerne blokade kalcijumskih kanala što rezultuje izostankom mišićne kontrakcije. Neurološke manifestacije, pojava metaboličke acidoze, često i hiperglikemije kod težih oblika trovanja beta blokatorima i blokatorima kalcijumskih kanala posledica su hipoperfuzije svih tkiva, smanjenog oslobađanja insulina iz pankreasnih ćelija i izmenjenog metabolizma ugljenih hidrata^{8,9}. Depresija kardiovaskularnog sistema dodatno je potencirana kada je sa trovanjem beta blokatorima i blokatorima kalcijumskih kanala udružena istovremena ingestija velikih doza ACE inhibitora. Oni snižavaju krvni pritisak smanjujući nastajanje angiotenzina II i razgradnju bradikina, dok blokadom sekrecije aldosterona smanjuju retenciju natrijuma i vode u bubrezima što vodi padu cirkulišućeg volumena i krvnog pritiska.

Pojedine studije pokazuju da najveći broj medikamentnih trovanja ne zahteva produženo bolničko lečenje^{10,11}. Međutim, kombinovana trovanja lekovima sa depresivnim dejstvom na kardiovaskularni sistem, uvek zahtevaju tretman u jedinicama za intenzivno lečenje uz multidisciplinarni pristup, primenu kako nespecifične detoksikacione terapije, tako i primenu specifičnih antidota, simpatikomimetskih amina, atropina^{11,12}. Kod najtežih oblika trovanja praćenih kardiogenim šokom, respiratornom insuficijencijom, acidozom i komom potrebno je primeniti mehaničku ventilaciju, intravenski ili transtorakalni kardijalni pejsing, visoke doze insulina (hiperinsulinemijska/euglikemijska terapija), nekada i dijalizno lečenje^{8,14-16}.

Prikaz bolesnika

U Urgentni centar primljena je 28-ogodišnja bolesnica u besvesnom stanju (Glazgov koma skor = 4), sa agonalnim disanjem, nemerljivog arterijskog krvnog pritiska i sa srčanom frekvencijom manjom od 15/min (slika 1). Osam sati ranije



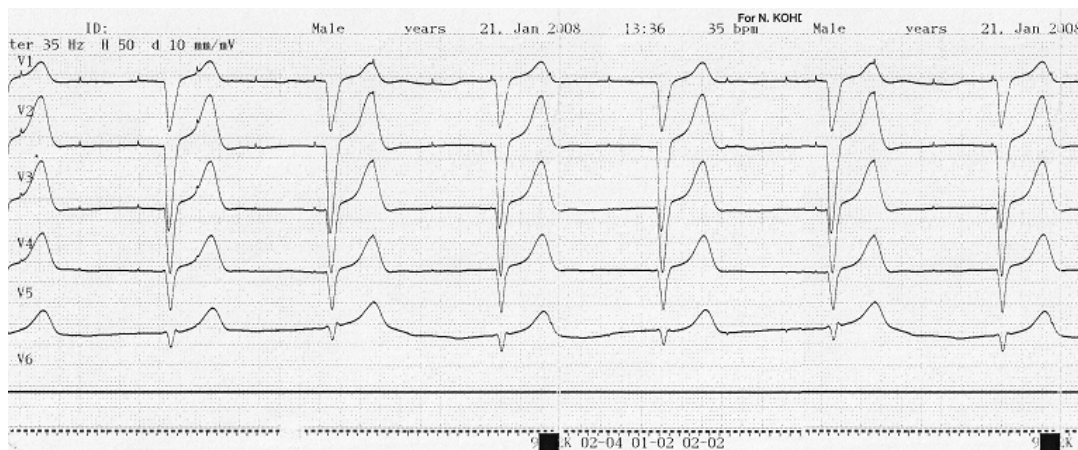
Sl. 1 – Inicijalni elektrokardiogram – ekstremna bradikardija (srčana frekvencija manja od 15/min)

sti srčanih impulsa i kontraktilne sposobnosti miokarda, odnosno pojavom sinusne bradikardije, atrioventrikularnih blokova i arterijskom hipotenzijom. Kada je beta receptor blokirana onemogućena je aktivacija Gs proteina i njegovo učešće

hospitalizovana je u regionalnu zdravstvenu ustanovu zbog samotrovanja metoprololom (2 g), diltiazemom (1,8 g) i cila-zaprilom (50 mg). Nije dobijen pouzdan podatak o tačnom vremenu ingestije navedenih lekova. Inicijalnim pregledom u

regionalnoj zdravstvenoj ustanovi nije registrovana hipotenzija niti poremećaj svesti, kao ni znaci opstrukcije protoka vazduha u disajnim putevima. Elektrokardiografskim pregle-

ventilacije, vršena je permanentna masaža predsrčanog pre-
dela, plasiran intravenski pejsmejker (nije postignuta odgo-
varajuća kaptura) (slika 2), *iv* putem je dato 20 mL kalcijum



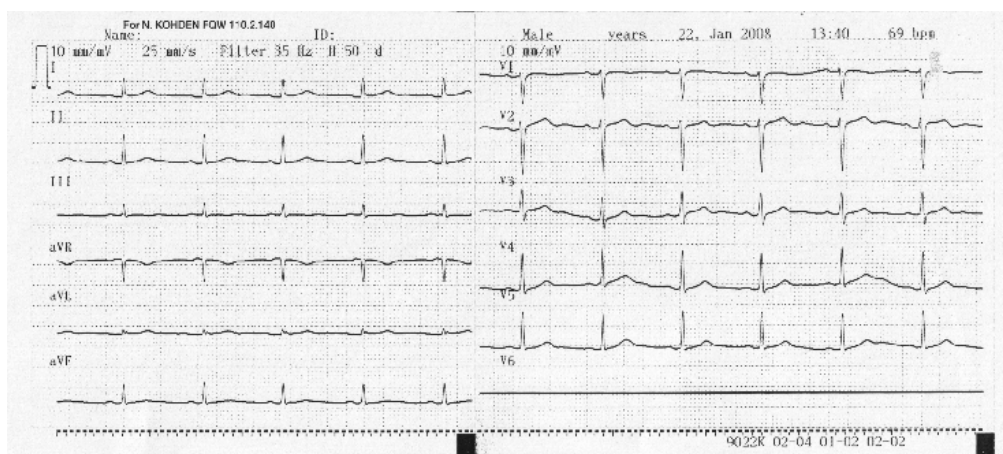
Sl. 2 – Elektrokardiografski zapis neposredno po plasiranju privremenog pejsmejкера

dom registrovana je sinusna bradikardija bez poremećaja u sprovođenju srčanih impulsa. U regionalnoj zdravstvenoj ustanovi kod bolesnice je sprovedena lavaža želuca, primenjen medicinski ugalj, bolesnica je tretirana parenteralnom primenom infuzionih rastvora. Nakon četiri sata i pored preduzetih terapijskih mera kod bolesnice je registrovana hipotenzija i somnolencija, a zatim i progresija poremećaja stanja svesti do kome. Kako i pored kontinuirane parenteralne primene infuzionih rastvora, dopamina i atropina nije registrovano kliničko poboljšanje, učinjena je endotrahejna intubacija i bolesnica je zbog refrakterne hipotenzije, razvoja kardiogenog šoka i pogoršanja neurološkog statusa upućena u Urgentni centar Kliničkog centra „Kragujevac“ radi daljeg lečenja.

Neposredno po prijemu u Urgentni centar ehokardiografskim pregledom kod bolesnice su registrovani znaci globalne hipokinezije leve komore teškog stepena (ejekciona

glukonata (10%), 300 mL rastvora natrijum bikarbonata (8,4%), 4 mg glukagona, 4 mg atropina (sukcesivno), 17 mg adrenalina (2/3 doze unutar prvih sat vremena), 20 IJ insulina kratkog dejstva (*iv* bolus).

Prvi pozitivni efekti lečenja registrovani su nakon 60 minuta, a srčana frekvencija iznad 50/min nakon 150 minuta. Narednih 16 sati registrovana je hipotenzija i elektrokardiografskim monitoringom povremeno znaci ritma AV čvora. U navedenom periodu primenjeno je 8 L infuzionih rastvora, 1 500 mg dopamina i uspostavljena je potpuna hemodinamska stabilnost. Stanje svesti normalizovano je osam sati nakon prijema, ali je zbog potrebe za sprovođenjem mehaničke ventilacije narednih nekoliko sati u *iv* infuziji primenjen midazolam. Mehanička ventilacija obustavljena je 12 sati nakon prijema, a bolesnica je ekstubirana četiri sata kasnije. Od drugog dana do kraja hospitalizacije bolesnica je imala normalan elektrokardiografski nalaz (slika 3). Ehokardiograf-



Sl. 3 – Normalan elektrokardiografski nalaz registrovan drugog dana hospitalizacije

frakcija leve komore manja od 10%), laboratorijskim pretragama znaci acidoze (pH 6,96, pO₂ 4,0 kPa, pCO₂ 25,1 kPa, BE – 18 mmol/L), hiperglikemija (27 mmol/L) i hiperkalijemija (5,7 mmol/L). Odmah je započeta primena mehaničke

skim pregledom izmerena ejekciona frakcija leve komore, 4 sata nakon prijema u Urgentni centar, iznosila je 42%, a od drugog dana do kraja hospitalizacije iznad 55%. Nije dobijen podatak o ranijem prisustvu bilo kog oboljenja srca kod bo-

lesnice. Bolesnica je tokom hospitalizacije lečena od blažeg oblika pneumonije. Pulmoangiografskim pregledom isključeno je postojanje plućnog tromboembolizma. Zbog naknadno dobijenog podatka da je pre pokušaja samoubistva bila žrtva porodičnog nasilja bolesnica je tokom hospitalizacije bila podvrgnuta psihoterapijskom tretmanu. Bolesnica je nakon deset dana, potpuno oporavljena, hemodinamski i respiratorno stabilna, upućena na kućno lečenje.

Diskusija

Beta blokatori, blokatori kalcijumskih kanala i ACE inhibitori predstavljaju najznačajnije grupe kardiovaskularnih lekova. Trovanje ovim lekovima dovodi do teške depresije kardiovaskularnog sistema koja se manifestuje refrakternom hipotenzijom, sinusnom bradikardijom, poremećajima AV sprovođenja i kardiogenim šokom^{9,17,18}.

Slične kliničke manifestacije trovanja beta-blokatorima i blokatorima kalcijumskih kanala proizilaze iz mehanizma delovanja ovih lekova. Naime, kada je beta receptor blokiran onemogućeno je učešće G-proteina u konverziji ATP u ciklični cAMP i aktiviranje protein-kinaze, što rezultuje smanjenjem koncentracije kalcijuma neophodnog za mišićnu kontrakciju. Blokada kalcijumskih kanala dovodi do smanjenja srčane frekvencije i kontraktilnosti miokarda, periferne vazodilatacije i smanjenja oslobađanja inulina iz pankreasnih ćelija. ACE inhibitori dovode do hipotenzije smanjenjem sinteze angiotenzina II i razgradnje bradikininina, kao i blokadom sekrecije aldosterona. Efekti udružene primene toksičnih doza ovih lekova na centralni nervni sistem posledica su direktnog delovanja lekova (liposolubilni beta blokatori), kao i smanjene perfuzije mozga i acidoze.

I pored primene savremene terapije udružena primena beta-blokatora, blokatora kalcijumskih kanala i ACE inhibitora često za posledicu ima smrtni ishod⁸. Inicijalna terapija blažih oblika trovanja ovim lekovima podrazumeva gastrointestinalnu dekontaminaciju i primenu aktivnog uglja. Kod težih oblika trovanja praćenih izraženom bradikardijom, hipotenzijom, poremećajem svesti i smetnjama disanja neophodne su mere kardiopulmonalne resuscitacije, arteficialne ventilacije, primena specifičnih antidota i korekcija teških metaboličkih i elektrolitskih poremećaja. Dosadašnja saznanja o primeni antidota u lečenju trovanja beta blokatorima i blokatorima kalcijumskih kanala bazirana su na iskustvima studija na životinjama i prikazima slučajeva težih trovanja ovim lekovima. Terapija trovanja beta blokatorima podrazumeva primenu beta agonista, glukagona, kalcijuma i inhibitora fosfodiesteraze. Prva iskustva o uspešnoj primeni glukagona u lečenju trovanja beta blokatorima datiraju iz osamdesetih godina prošlog veka¹⁹. Terapija glukagonom postaje dostupnija zadnjih desetak godina, od kada se on može proizvesti primenom rekombinantne tehnologije. Glukagon aktivira adenil ciklazu u srčanom mišiću direktnom aktivacijom G-proteina i kada se primeni *iv* bolusom u dozi od 50–150 µg/kg dovodi do pozitivnog inotropnog i hronotropnog efekta za nekoliko minuta¹². Iskustva kliničara pokazuju da u lečenju trovanja blokatorima kalcijumskih kanala pored primene tradicionalnih antidota kao što su kalcijum, glukagon,

adrenergički lekovi (dopamin, adrenalin), inhibitori fosfodiesteraze, značajan pozitivan efekat ima primena insulina (primenjen u malim dozama ili u obliku hiperinsulinemija/euglikemija terapije)^{8,9,14,17}. Primena ove terapije zasniva se na činjenici da beta blokatori i blokatori kalcijumskih kanala smanjuju lipolizu, glikogenolizu, oslobađanje insulina, što rezultuje hiperglikemijom i alteracijom metabolizma miokarda. Naime, dokazano je da u lekovima izazvanom šoku energetske supstrate slobodnih umesto miokarda, masnih kiselina, postaju ugljeni hidrati¹⁵. Primena kardijalnog pejsinga, iako neophodna, kod trovanja ovim lekovima nije dovoljna jer se ne postiže uvek zadovoljavajuća električna kaptura, a ako je ona i odgovarajuća, ne rezultuje uvek adekvatnom kontraktilnošću miokarda zbog intracelularnog deficita kalcijuma, neophodnog za mišićnu kontrakciju⁸.

Kod prikazane bolesnice i pored pravovremene primene nespecifične detoksikacione terapije, došlo je do pojave insuficijencije različitih organskih sistema. Iako inicijalno nisu primenjene velike količine rastvora glukoze, niti je bolesnica ranije lečena od šećerne bolesti, pri prijemu u Urgentni centar registrovane su vrednosti glikemije od 27 mmol/L. Ovaj poremećaj shvaćen je kao posledica blokirajućeg dejstva kalcijum antagonista, čime je sprečen influks kalcijuma u beta ćelije i oslobađanje insulina. I drugi autori pokazuju da se kod bolesnika koji su se trovali blokatorima kalcijumskih kanala često javlja značajna hiperglikemija^{8,9}. Mi smo i pored registrovane hiperglikemije u lečenju upotrebili glukagon koji ima kontrainsularno dejstvo, kako bi aktivirali adenil ciklazu i doveli do pozitivnog inotropnog i hronotropnog efekta na miokardu deprimiranom lekovima. Nismo imali na raspolaganju inhibitore fosfodiesteraze, iako bi njihova primena kod bolesnika sa ovako teškom depresijom srčane aktivnosti svakako bila opravdana. Težak poremećaj svesti koji se razvio kod bolesnice posledica je delom razvoja hipotenzije, šoka i acidoze, ali verovatno i direktne depresije centralnog nervnog sistema metoprololom koji ima umerenu lipofilnost i primenjen u visokim dozama prolazi krvno-moždanu barijeru.

Registrovali smo pozitivne efekte primene konvencionalnog lečenja (udružena primena raspoloživih antidota, kardijalnog pejsinga, visokih doza insulina, rastvora glukoze i mehaničke ventilacije) bolesnice otrovane beta blokatorima, blokatorima kalcijumskih kanala i ACE inhibitorima. Iskustva drugih autora pokazuju da kada primena konvencionalnog tretmana nije dovoljna za uspešno lečenje ovakvih bolesnika sa multiorganskom insuficijencijom, treba primeniti metode za brzo eliminisanje navedenih lekova iz organizma kao što su hemoperfuzija aktivnim ugljem ili kontinuirana veno-venska hemodijafiltracija, a kardiogeni šok izazvan lekovima rešavati primenom intraaortne balon pumpe ili ekstrakorporalne cirkulacije^{16,20–22}.

Naše iskustvo pokazuje da pravovremena primena nefarmakoloških mera lečenja, raspoloživih antidota i mehaničke ventilacije može rezultovati potpunim oporavkom bolesnika sa teškim oblikom polimedikamentnog trovanja beta-blokatorima, blokatorima kalcijumskih kanala i ACE inhibitorima, komplikovanog kardiogenim šokom, acidozom i komom.

Zaključak

Nekritična primena beta blokatora, blokatora kalcijumskih kanala i ACE inhibitora, a naročito trovanje ovim lekovima, može dovesti do teških poremećaja različitih organskih sistema, ozbiljne depresije kardiovaskularnog sistema i smrti.

Nakon promptnog pružanja prve pomoći otrovanima, sprovođenja lavaže želuca i primene aktivnog uglja, neopho-

dno je bolesnike koji su ingestirali veće količine beta blokatora, kalcijumskih antagonista i ACE inhibitora odmah transportovati u zdravstvenu ustanovu koja ima mogućnosti primene savremenih metoda lečenja.

Multidisciplinarno lečenje u jedinicama intenzivne nege značajno povećava izgleda za potpuno izlečenje bolesnika sa teškim oblicima polimedikamentnih trovanja lekovima sa kardiodepresivnim dejstvom.

L I T E R A T U R A

1. *Kretzschmar M.* Poisoning with sleep supporting drugs. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2001; 95(1): 45–9. (German)
2. *Jaraczewska W, Czerczak S.* The pattern of acute poisonings in Poland. *Vet Hum Toxicol* 1994; 36(3): 228–33.
3. *Aïtal F, Dehbi F, Slaoui B.* Acute drug poisonings in children in a general pediatric service (epidemiologic profile). *Rev Med Suisse Romande* 1998; 118(6): 543–6. (French)
4. *Juárez-Aragón G, Castañón-González JA, Pérez-Morales AJ, Montoya Cabrera MA.* Clinical and epidemiological characteristics of severe poisoning in an adult population admitted to an intensive care unit. *Gac Med Mex* 1999; 135(6): 669–75. (Spanish)
5. *Czeizel AE.* Budapest Registry of Self-poisoned Patients. *Mutat Res* 1994; 312(2): 157–63.
6. *Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, Klein-Schwartz W, Reid N, Younis J, et al.* 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2005; 23(5): 589–666.
7. *Stein MD, Bonanno J, O'Sullivan PS, Wachtel TJ.* Changes in the pattern of drug overdoses. *J Gen Intern Med* 1993; 8(4): 179–84.
8. *Kerns W 2nd.* Management of beta-adrenergic blocker and calcium channel antagonist toxicity. *Emerg Med Clin North Am* 2007; 25(2): 309–31.
9. *Shepherd G.* Treatment of poisoning caused by beta-adrenergic and calcium-channel blockers. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63(19): 1828–35.
10. *Nogué S, Marruecos L, Nolla J, Monteís J, Ferrer A, Civeira E.* The profile evolution of acute severe poisoning in Spain. *Toxicol Lett* 1992; 64–65 Spec No: 725–7.
11. *Radovanović RM, Pantović BS.* Acute drugs poisonings in adults of Kragujevac region. *Medicus* 2001; 2(2): 36–9. (Serbian)
12. *Bailey B.* Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41(5): 595–602.
13. *Ramoska EA, Spiller HA, Winter M, Borys D.* A one-year evaluation of calcium channel blocker overdoses: toxicity and treatment. *Ann Emerg Med* 1993; 22(2): 196–200.
14. *Mégarbane B, Karyo S, Baud FJ.* The role of insulin and glucose (hyperinsulinaemia/euglycaemia) therapy in acute calcium channel antagonist and beta-blocker poisoning. *Toxicol Rev* 2004; 23(4): 215–22.
15. *Patel NP, Pugh ME, Goldberg S, Eiger G.* Hyperinsulinemic euglycemia therapy for verapamil poisoning: a review. *Am J Crit Care* 2007; 16(5): pp 498–503.
16. *Pfänder M, Casetti PG, Azcolini M, Baldi ML, Valli A.* Successful treatment of a massive atenolol and nifedipine overdose with CVVHDF. *Minerva Anestesiol* 2008; 74(3): 97–100.
17. *Hasin T, Leibowitz D, Antopolsky M, Chajek-Shaul T.* The use of low-dose insulin in cardiogenic shock due to combined overdose of verapamil, enalapril and metoprolol. *Cardiology* 2006; 106(4): 233–6.
18. *Reingardienė D.* Beta-adrenergic receptor blocker poisoning. *Medicina (Kaunas)* 2007; 43(7): 587–93. (Lithuanian)
19. *Ward DE, Jones B.* Glucagon and beta-blocker toxicity. *Br Med J* 1976; 2(6028): 151.
20. *Anthony T, Jastremski M, Elliott W, Morris G, Prasad H.* Charcoal hemoperfusion for the treatment of a combined diltiazem and metoprolol overdose. *Ann Emerg Med* 1986; 15(11): 1344–8.
21. *Mégarbane B, Deye N, Baud FJ.* Extracorporeal life support for poisonings with cardiotoxicants. *Rev Prat* 2008; 58(8): 855–60. (French)
22. *Baud FJ, Mégarbane B, Deye N, Leprince P.* Clinical review: aggressive management and extracorporeal support for drug-induced cardiotoxicity. *Crit Care* 2007; 11(2): 207.

Rad primljen 15. I 2009.



Giant dumbbell tumor of the posterior mediastinum

Džinovski *dumbbell* tumor zadnjeg medijastinuma

Miloš Z. Milosavljević*, Slobodanka Lj. Mitrović*, Miroslav Vujadinović†,
Ljubiša Aćimović‡, Stanko A. Mrvić§,
Slobodan S. Milisavljević§

School of Medicine, *Institute of Pathology, Kragujevac, Serbia; Clinical Center, Clinic for Surgery, †Center of Neurosurgery, ‡Department of General Surgery, §Department of Thoracic Surgery, Kragujevac, Serbia

Abstract

Background. Giant dumbbell-shaped tumors are very rare and characterized by intra- and extraspinal propagation of different dimensions. In thoracic localization, invasive growth can lead up to rib and vertebra erosion. **Case report.** We presented a 54-year-old woman with a giant dumbbell schwannoma in the posterior mediastinum. The tumor was removed by the posterior approach with hemilaminectomy and costotransversectomy. By microscopic examination the diagnosis of benign schwannoma was made. A year after the surgery, the patient was without neurological deficiency and without radiological signs of illness relapse. **Conclusion.** Treatment of dumbbell schwannoma is surgical, dilemmas of the optimal surgical approach. When it is thoracally located the posterior approach with hemilaminectomy and costotransversectomy is safe and effective for its removal.

Key words:

neurilemmoma; mediastinal neoplasms; spine; diagnosis; immunohistochemistry; neurosurgical procedures.

Apstrakt

Uvod. Džinovski *dumbbell* tumori (tumori nalik tegu) veoma su retki i odlikuju se intraspinalnom i ekstraspinalnom propagacijom različitih dimenzija. U torakalnoj lokalizaciji, invazivnim rastom mogu dovesti do erozije rebra i pršljenjskih tela. **Prikaz bolesnika.** Predstavljena je osoba ženskog pola, stara 54 godine, sa džinovskim *dumbbell* švanomom u zadnjem medijastinumu. Tumor je uklonjen posteriornim pristupom primenom hemilaminektomije i kostotranverzektomije. Mikroskopskim ispitivanjem postavljena je dijagnoza benignog švanoma. Godinu dana nakon operacije bolesnica je bez neurološkog deficita i bez radioloških znakova recidiva bolesti. **Zaključak.** Lečenje *dumbbell* švanoma je hirurško sa mnogobrojnim dilemama oko izbora optimalnog hirurškog pristupa. Kada je švanom smešten u zadnjem medijastinumu posteriorni pristup sa hemilaminektomijom i kostotranverzektomijom obezbeđuje bezbedno i efikasno uklanjanje tumora.

Ključne reči:

švanom; medijastinum, neoplazme; kičma; dijagnoza; imunohistohemija; lečenje; neurohirurške procedure.

Introduction

Neurogenic tumors make even 12–39% of all tumors in mediastinum, and even more than 75% of all tumors in the posterior mediastinum¹. Most often neurogenic tumors of mediastinum are schwannoma and in 70–80% they represent benign, slow-growing neoplasms².

Schwannomas arise from Schwann cells of nerve sheath. They are solitary in the majority of cases; multiple schwannomas represent a component of *von Recklinghausen's* disease. They appear along peripheral and cranial nerves, rarely in the area of spinal nerve roots. Spinal schwannomas often capture sensory nerve roots; most commonly located intradurally in lumbal region. A mass similar to hourglass or dumbbell, forms

when interspinal schwannoma spreads through the intervertebral opening. A schwannoma with extramedullary extension larger than 2.5 cm that causes rib and vertebra erosion, is called a giant dumbbell tumor³. Schwannomas account for about 90% of all dumbbell tumors⁴. Rarely, a dumbbell mass is made by malignant peripheral nerve sheath tumors, hydatid cyst or chondrosarcoma⁵.

Case report

A 54-year old, female patient, admitted because of chest pains, propagating to the spine for the last two years, had more intensive pains in the past two months without neurological deficiency.

After chest radiography (RTG) (Figure 1), computerized tomography (CT) (Figure 2) and magnetic resonance imaging (MRI) (Figure 3), the diagnosis of tumor of the posterior mediastinum with infiltration of the chest wall and thoracic vertebra (Th) was made. Bronchoscopy and spirometry results were inside the reference limits. Skeletal scintigraphy showed a physiological distribution of radio-pharmac.

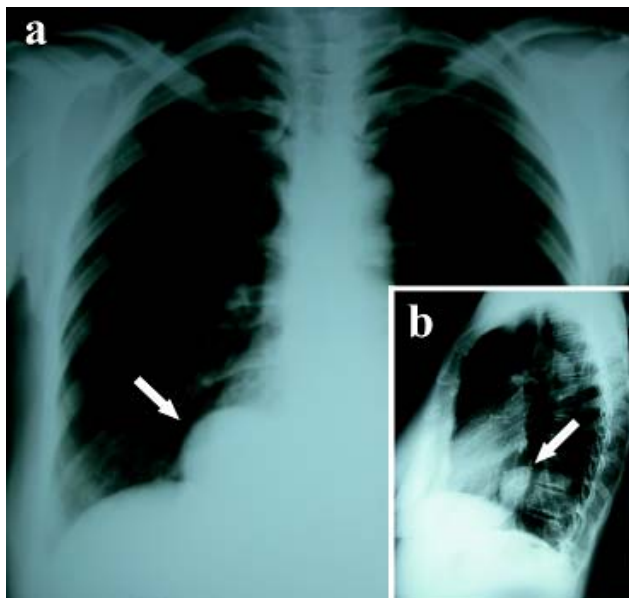


Fig. 1 – Radiography of the chest (a: posteroanterior view, b: lateral view): in projection of the right cardiophrenic angle of half-round, limited, soft-tissue shadow with diameter of about 60 mm, partly in superposition with heart shadow (white arrows)



Fig. 2 – Computerized tomography of the chest: in the posterior mediastinum of saddle-ellipsoid change (white arrow), with expansive growth through intervertebral opening in the spinal canal with destruction of lateral mass and part of the body of the thoracic 11 vertebral (black arrow)



Fig. 3 – Magnetic resonance imaging (a: cross section, b: sagittal section). Soft-tissue tumor formation localized paravertebrally in the posterior mediastinum, with intraspinal spreading and paravertebral propagation through intervertebral foramen of the thoracic 11 vertebral (white arrows)

A precise preoperative localization of the tumor was confirmed by “metal comb” at the levels from Th10 to Th12 and targeted RTG. Posterior hemilaminectomy and costo-transversectomy made way to the thoracic retropleural component of the tumor (Figure 4). The tumor was reduced and

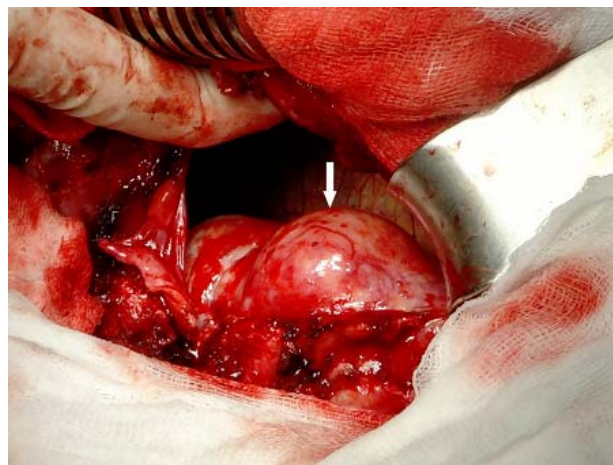


Fig. 4 – Intraoperative picture of the tumor: partially encapsulated, grey-yellowish, hard, size 12 x 10 cm (white arrow) that infiltrates posterior wall of thoracic cavity

removed to the posterior chest wall. Hemilaminectomy of Th10 and Th11 opened spinal canal, so the intraspinal tumor component became visualized at the Th11 level, extradurally condensed medulla spinalis. Transversal endings, joint faset, as well as a part of the body Th11, were removed, ena-

bling a complete extirpation of intraspinal and foramina tumor component.

A postoperative period passed without complications, except for the pain in the back. The patient was dismissed from the hospital three weeks after the surgery. The patient had sustained pain three more months. A year after the surgery, CT and MRI showed a stationary result, without local relapses.

More tissue samples, of irregular shape, diameter of 30–60 mm, total weight of 210 g, grey-yellowish colour, mostly smooth and glitter surface were pathohistologically examined. Microscopic analysis showed an image of clearly limited, encapsulated spindle cell tumor mainly. Multiple spindle cells were grouped in shorter and longer fascicles, placed in different directions. Cellularity was mostly uniform, and only rarely there were zones of hypercellularity

present, with nucleus that build up palisades and fields of myxoid degeneration (Antoni A and Antoni B components). Cytological atypia, mitosis and necrosis were not found. The tumor was sporadically infiltrated by foamy macrophages, and focally lymphocytes, and there were also zones of cystic degeneration. Perivascular hyalinization was also present. Immunohistochemical examination showed that tumor cells diffusely exprimate vimentin, S-100 protein and glial fibrillary acidic protein (GFAP), sporadically positive for cyto-keratin, and negative for epithelial membrane antigen, smooth muscle actin (α -SMA), HMB45, Myo D1, CD 117, CD 68, desmin and CD34. There was a focal positive value of macrophages on CD 68 and blood vessels on CD 34 and α -SMA. Application of Ki-67 antibodies showed a vary low index, lower than 1%. According to microscopic analysis, the diagnosis of benign schwannoma was made (Figure 5).

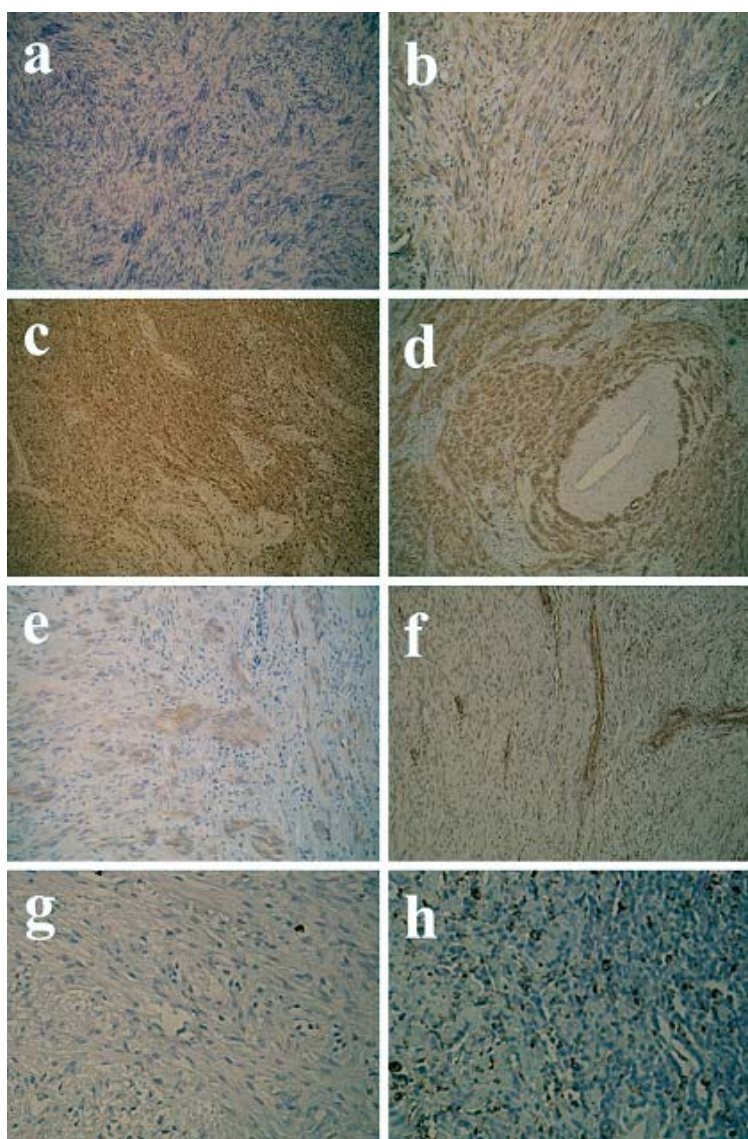


Fig. 5 – Histological features of a schwannoma:

a) the tumor is composed of spindle cells grouped in shorter and longer fascicles (hematoxylin and eosin staining technique, $\times 100$); b) tumor's cells express vimentin ($\times 200$); c) S-100 protein ($\times 200$); d) glial fibrillary acidic protein ($\times 200$); e) weakly, focally positive for cyto-keratin ($\times 200$); f) the tumor cells are negative for smooth muscle actin ($\times 200$); g) the Ki67 proliferation index is very low, less than 1% ($\times 400$); h) macrophages are positive for CD 68 ($\times 400$)

Discussion

Thoracic dumbbell schwannomas are very rare. They mainly possess paravertebral extension, and some are separated with their enormous size, extension in different directions and invasive characteristics. In spinal schwannomas, 70–80% of all tumors are purely intradural tumors, 10–20% have both intra- and extradural components, and 10–20% are only extradurally localized⁶. In the forties of the last century Eden⁷ classified neurogenic tumors of posterior mediastinum according to their localization and relation to spinal canal and paravertebral structures in four types: intra- and extradural, intra- and extradural and paravertebral, extradural and paravertebral, foraminal and paravertebral. Sridhar et al.³ suggest classification system for spinal schwannomas into five types. Giant tumors involve those that cover two or more than two vertebrae (type II), all whose extraspinal extension is over 2.5 cm (type IV) and those that perform erosion of vertebra and spread backwards and laterally in myofascial structures (giant invasive schwannoma, type V).

Giant dumbbell invasive tumors represent diagnostic and therapeutic problem. They have been asymptomatic for a long time. Local and segmental reticular pains are initial symptoms. Compression syndrome of spinal cord is a consequence of intraspinal tumor component growth⁸. They can cause intradural hemorrhage³. Although very rarely, young people are exposed to an increased risk of malignant transformation⁴.

The diagnosis of these tumors require application of RTG, CT and MRI because of vertebral erosion possibility, spreading in neural foramen or direct extension of tumor into the spinal canal. Currently, MRI is the most reliable method to estimate neuroforaminal tumor spreading. Knowledge of a possible neuroforaminal and intraspinal tumor propagation can define surgical approach, which considerably decrease complications caused by intraoperative spinal cord injury and hemorrhage inside the spinal canal^{6,7}. With posterior mediastinum tumors that are located low, spinal angiography can make reliable diagnosis, identifying Adamkiewicz artery⁹. Its injury can result in the damage to the spinal cord^{6,8}. Spinal angiography represents a procedure followed by enormous risk and its application is often questioned⁹. In the presented case RTG, CT and MRI enabled a precise localization of giant dumbbell tumor of posterior mediastinum that can be extradural and paravertebral according to Eden's⁷ classification, and according to Sridhar et al.³ classification

system with extraspinal extension over 2.5 cm, erosion of vertebra and invasion of the chest (type V).

A complete excision of the giant schwannoma is therapeutic gold standard. Incomplete removal of this tumor is associated with an increased risk of relapse¹⁰. Relapses is confirmed in 10.2% operated people in 4.3 years on average¹¹. Giant dumbbell invasive schwannoma extension represents a surgical problem in the sense of access, resectability and stabilization of the spine, and the most common approaches are thoracal (anterior) and spinal (posterior)¹². Postsurgical complications are a consequence of the spinal cord injury with consequential myelopathy and dura injury with liquoreia in pleural space¹³. A combined thoracal and neurosurgical approach allows most flexibility and certainty in treatment of such tumors¹⁴. In the presented case, the tumor size caused an application of posterior approach with hemilaminectomy, although Kanemoto¹⁵ suggests hemilaminectomy without costotransversectomy.

Histopathologically, the diagnosis of schwannoma is confirmed on the basis of the present Antoni A and Antoni B zones, that represent special microscopic architectural shapes typical for this type of tumor¹⁶. Nucleus palisades were present in a couple of patterns, and Varocay bodies were not noticed. Nucleus palisades inside Antoni A region are more often seen in spinal than in intracranial schwannoma, while they are absent in schwannoma of VIII cranial nerve¹⁷. Cystic degeneration and hyaline degeneration of the blood vessels walls have often been seen, as well as the presence of foamy macrophage and lymphocyte aggregates^{18,19}. Immunohistochemically, neuronal differentiation has been confirmed with diffuse and strong positivity with S-100 protein and GFAP¹⁹. Expression of cytokeratin in schwannoma has been described in literature²⁰. Ki 67 exprimated only in some tumor cells, which confirms that mitosis in shewanoma is absent or extremely rare²¹.

Conclusion

Giant dumbbell invasive schwannomas are uncommon lesions distinct from other spinal schwannomas. Because of their locally invasive nature and possible extension in all directions, a careful preoperative planning of a surgical approach and pathohistological analysis are very important. Posterior surgical approach with costotransversectomy and hemilaminectomy is safe and effective for resection of dumbbell schwannomas.

REFERENCES

1. *Whooley BP, Urschel JD, Antkowiak JG, Takita H.* Primary tumors of the mediastinum. *J Surg Oncol* 1999; 70(2): 95–9.
2. *Bayer S, Duran S, Matous C, Reuterv, Chagantsi RSK.* Embryology. In: *Duckett S*, editor. *Pediatric Neuropathology*. Baltimore: Williams and Wilkins: 1995. p 54–107.
3. *Sridhar K, Ramamurthi R, Vasudevan MC, Ramamurthi B.* Giant invasive spinal schwannomas: definition and surgical management. *J Neurosurg* 2001; 94(2 Suppl): 210–5.
4. *Miura J, Doita M, Miyata K, Yoshiya S, Kurosaka M, Yamamoto H.* Horner's syndrome caused by a thoracic dumbbell-shaped schwannoma: sympathetic chain reconstruction after a one-stage removal of the tumor. *Spine* 2003; 28(2): E33–6.
5. *Kilic D, Erdogan B, Sener L, Sabin E, Caner H, Hatipoglu A.* Unusual dumbbell tumours of the mediastinum and thoracic spine. *J Clin Neurosci* 2006; 13(9): 958–62.
6. *Kono K, Inoue Y, Nakamura H, Shakudo M, Nakayama K.* MR imaging of a case of a dumbbell-shaped spinal schwannoma with intramedullary and intradural-extramedullary components. *Neuroradiology* 2001; 43(10): 864–7.

7. *Eden K.* The dumb-bell tumors of the spine. *Br J Surg* 1941; 28: 549–69.
 8. *Joseph SG, Tellis CJ.* Posterior mediastinal mass with intraspinal extension. *Chest* 1988; 93(5): 1101–3.
 9. *Kieffer E, Fukui S, Chiras J, Koskas F, Babnini A, Cormier E.* Spinal cord arteriography: a safe adjunct before descending thoracic or thoracoabdominal aortic aneurysmectomy. *J Vasc Surg* 2002; 35(2): 262–8.
 10. *Kagaya H, Abe E, Sato K, Shimada Y, Kimura A.* Giant cauda equina schwannoma. A case report. *Spine* 2000; 25: 268–72.
 11. *Schick U, Marquardt G, Lorenz R.* Recurrence of benign spinal neoplasms. *Neurosurg Rev* 2001; 24(1): 20–5.
 12. *Inasaki Y, Hida K, Koyanagi I, Yoshimoto T, Abe H.* Anterior approach for dumbbell type cervical neurinoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1999; 39(12): 835–9.
 13. *Nakamura H, Komagata M, Nishiyama M, Taguchi M, Kawasaki N.* Resection of a dumbbell-shaped thoracic neurinoma by hemilaminectomy: a case report. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 13(1): 36–9.
 14. *Shadmehr MB, Gaissert HA, Wain JC, Moncure AC, Grillo HC, Borges LF, et al.* The surgical approach to "dumbbell tumors" of the mediastinum. *Ann Thorac Surg* 2003; 76(5): 1650–4.
 15. *Kanemoto Y, Ohnishi H, Koshimae N, Yamada T, Kim YJ, Kobitsu K, et al.* Ventral T-1 neurinoma removed via hemilaminectomy without costotransversectomy-case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1999; 39(9): 685–8.
 16. *Wippold FJ 2nd, Lubner M, Perrin RJ, Lämmle M, Perry A.* Neuropathology for the neuroradiologist: Antoni A and Antoni B tissue patterns. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28(9): 1633–8.
 17. *Wippold FJ 2nd, Lämmle M, Anatelli F, Lennerz J, Perry A.* Neuropathology for the neuroradiologist: palisades and pseudopalisades. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27(10): 2037–41.
 18. *McLendon RE, Bigner DD, Bigner SH Provenzale JM.* Intracranial and intraspinal schwannomas (WHO grade I). In: *McLendon RE*, editor. *Pathology of tumors of the central nervous system. A Guide to Histologic Diagnosis.* London: Arnold; 2000. p. 71–81.
 19. *Franks AJ.* Neurilenina. In: *Scaravilli F*, editor. *Diagnosis manual of tumors of the central nervous system.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1988. p. 80–6.
 20. *Fanburg-Smith JC, Majidi M, Miettinen M.* Keratin expression in schwannoma; a study of 115 retroperitoneal and 22 peripheral schwannomas. *Mod Pathol* 2006;19(1): 115–21.
 21. *Rosai J.* *Rosai and Ackerman's surgical pathology.* 9th ed. China: Mosby; 2004. p. 2264–66.
- The paper received on December 1, 2008.



Priprema palatinalnog RB opturatora kod bebe sa izolovanim rascepom nepca

Application of palatal RB obturator in babies with isolated palatal cleft

Julija Radojičić^{*†}, Tatjana Tanić^{*†}, Zorica Blažej[†]

^{*}Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Niš, Srbija;
[†]Klinika za stomatologiju, [†]Odeljenje za ortopediju vilica, Niš, Srbija

Apstrakt

Uvod. Izolovani rascep sekundarnog nepca ima specifičnu kliničku sliku, zbog široke komunikacije između usne i nosne duplje. Kao posledica toga, bebe rođene sa ovom malformacijom često su izložene infekcijama gornjih disajnih puteva, srednjeg uha, poremećajem govora i, svakako, najteži problem kojem su izložene na samom početku svog života, egzistencijalne je prirode i predstavlja nemogućnost ishrane (sisanja). Takve bebe moraju da se hrane pomoću gastrične sonde. Poteškoće u njihovoj ishrani često se opisuju u literaturi, ali jedinstven stav o ranoj ortodontskoj terapiji još nije usvojen. Cilj rada bio je da se prikaže izrada i primena opturatora neposredno po rođenju bebe sa izolovanim rascepom nepca, kao i funkcija opturatora u ishrani. **Prikaz bolesnika.** Prikazano je novorođenče ženskog pola, rođeno 27.12.2007. sa širokom zjapom u vidu slova U preko celog sekundarnog nepca. Dovedeno je na Kliniku za stomatologiju zbog nemogućnosti ishrane. Kako bi se izbeglo hranjenje primenom gastrične sonde, pristupilo se izradi RB opturatora (veštačkog nepca). Prikazan je postupak izrade opturatora, uz objašnjenje njegove funkcije. **Zaključak.** Primena RB opturatora i neophodna edukacija roditelja imaju veliki značaj u skraćivanju vremena sisanja i povećanju količine uzete hrane te, na taj način, i na normalan razvoj i rast odojčadi sa izolovanim rascepom nepca.

Ključne reči:

nepce, rascep; novorođenče; opturatori, palatinalni.

Abstract

Background. Isolated cleft of secondary palate has a specific clinical picture due to a wide communication between the mouth and nose cavity. As a consequence of that, babies born with this malformation are often subject to infections of the upper bronchial tubes, middle ear, speech disorders, and certainly the most difficult existential problem they face at the very beginning of their lives, the impossibility of suckling (breast feeding). Such babies have to be fed with gastric probe. The difficulties in their nutrition have often been described in literature, yet a singular attitude toward early orthodontic therapy has not been adopted still. The aim of the paper was to describe a design and application of obturator immediately after the birth of a baby with isolated palatal cleft, and the role in feeding. **Case report.** We presented a female neonate, born on 27th December 2007, with a wide fissure in the shape of the letter U over the entire secondary palate. The baby was referred to the Stomatology Clinic due to nutrition impossibility. To avoid feeding with gastric probe, the formation of RB obturator was performed (artificial palate). Hereby, the procedure of obturator making with an explanation of its function is presented. **Conclusion.** The application of RB obturator and the necessary education of parents have a major role in shortening the time of breast feeding and increasing the amount of food intake and, thus, for the normal growth and development of newborn infants with isolated palate cleft.

Key words:

cleft palate; infant, newborn; palatal obturators.

Uvod

Orofacijalni rascepi najčešće su malformacije na licu ljudi svih rasa. Svakog dana se rodi 700 dece sa nekom vrstom rascepa, što znači svaka 2 minuta po jedno dete sa ovim problemom ili ukupno 240 000 godišnje¹. Izolovani rascep sekundarnog nepca (*palatoschisis*) predstavlja malformaciju koju karakteriše široka komunikacija između nosne i usne

duplje. Nastaje u periodu između 8–12. nedelje intrauterinog razvoja, kada iz određenih razloga ne dolazi do spajanja palatinalnih nastavaka koji su embriološki determinisani. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije češće se javlja kod devojčica, a studija sprovedena na našem području pokazuje da je češća kod dečaka². Etiologija nije sa sigurnošću utvrđena, mada se pouzdano zna da ima različitu genetsku osnovu u odnosu na ostale vrste rascepa.

Sa estetskog stanovišta, izolovani rascepi nepca predstavljaju najblažu formu rascjepa, dok sa aspekta funkcije čine veliki zdravstveni i socijalni problem. Samo mesto njihovog javljanja čini ove deformitete teškim i veoma specifičnim, a najvažniji problem koji sa sobom nose jeste ishrana u vreme dojenja i nemogućnost funkcije dojenja majčinih mlekom³⁻⁵.

Smatra se da široki zjap koji postoji kod dece sa ovom vrstom rascjepa stvara problem u vidu nemogućnosti formiranja odgovarajućeg negativnog pritiska u usnoj šupljini, te zato nastaje nesposobnost sisanja mleka⁶. Prilikom pokušaja izvođenja ove funkcije nastaje nazalna regurgitacija, preterano gutanje vazduha, aspiriranje mleka, a sve je to praćeno kašljem, povraćanjem, otežanim gutanjem, aspiracijom hrane u pluća i cijanozom^{5,7}. Takva deca dugo se hrane sa čestim pauzama, posle čega su umorna, pa čak i zaspu tokom hranjenja. Sve se to odražava na smanjeno napredovanje bebe u težini⁸⁻¹². Ne treba zanemariti činjenicu da i strah roditelja prilikom hranjenja dece ima ulogu u smanjenom napredovanju u težini, kao i konstantnu napetost roditelja zbog količine hrane koju beba unosi¹³. Često se javlja i izmenjen odnos majka-dete¹⁴.

Zbog kasne rekonstrukcije nepca (12–15 meseci), porođice koje imaju decu sa rascjepom nepca izložene su najvećem socijalnom, finansijskom i psihičkom stresu¹³. Česta hospitalizacija je skupa, a utrošeno vreme može negativno uticati na profesiju roditelja¹⁵. Kod izolovanih rascjepa postoji i problem progresivnog širenja zjapa tokom rasta i razvoja bebe¹⁶.

Cilj rada bio je da se prikaže izrada i primena opturadora neposredno po rođenju bebe sa izolovanim rascjepom nepca, kao i funkcija opturadora u ishrani.

Prikaz bolesnika

U Klinici za stomatologiju u Nišu, Odeljenje za ortopediju vilica, pre više godina usvojen je stav o neophodnosti primene rane ortodontske terapije kod beba sa rascjepima nepca.

Devojčica rođena u terminu, 27.12.2007, telesne mase 2 900 g, duga 49 cm, sa teškom kliničkom slikom izolovanog rascjepa sekundarnog nepca (slika 1). Par sati posle rođenja, u pratnji medicinske sestre i sa kompletnom dokumentacijom,



Sl. 1 – Izolovani rascjep sekundarnog palatuma

beba je upućena na kliniku, gde se pristupilo izradi RB* opturadora (veštačko nepce), čija je uloga zatvaranje komunikacije između nosne i usne šupljine, kako bi se omogućila ishrana bebe.

Prvi korak u izradi RB opturadora jeste uzimanje otiska gornje vilice i mekog nepca. Uzimanje otiska zahteva izuzetnu stručnost lekara-ortodonta, a ono što je interesantno jeste metod uzimanja otiska gornje vilice bebe, bez uvođenja bebe u endotrahejnu anesteziju. Uzimanje otiska za izradu opturadora kod bebe sa izolovanim rascjepom nepca izvodi se bez uvođenja bebe u endotrahejnu anesteziju, jer se najčešće radi o prevremeno rođenim bebama sa malom telesnom težinom i visinom. U ovom periodu (24 do 48 sati nakon rođenja) još uvek nisu definitivno dijagnostikovani eventualni skriveni nedostaci (nazalna opstrukcija, poremećaji srčanog ritma). Premedikacija data zbog smanjenja stresa kod beba može izazvati produženu sedaciju u postoperativnom periodu, tako da beba i petnaest dana nakon anestezije može imati smetnje u ishrani i poremećaj sna. Kod izvesnog broja beba javljaju se teškoće sa intubacijom (4–7% beba). Osim toga, sama endotrahejna tuba zauzima značajan deo prostora usne šupljine, te je manipulisanje prilikom uzimanja otiska otežano, što može uticati na preciznost otiska i izradu neodgovarajućeg opturadora.

Prvi otisak uzima se otisnom masom na bazi ireverzibilnog alginata (slika 2). Na osnovu ovog otiska u laborato-



Sl. 2 – Uzimanje otiska gornje vilice otisnom masom na bazi ireverzibilnog alginata

riji se izrađuje individualna kašika pomoću koje se uzima drugi korektivni otisak (slika 3). Korektivni otisak veoma je važna faza u izradi opturadora jer bi trebalo da prikaže sve anatomske detalje bezubih alveolarnih grebenova kod bebe. Iz tih razloga, korektivni otisak uzima se otisnom masom, najčešće adicijom silikonima grupe A, čije su osnovne osobine visoka preciznost, dugotrajna dimenziona stabilnost (ne kontrahuje se), tiksotropnost (postaje tečan pod pritiskom), hidrofilnost (voli vodu, upada u mokre prostore) i hidrikompatibilnost.

* RB – Radojičić Božidar, ortodont, idejni je tvorac i realizator ove metode



Sl. 3 – Uzimanje korektivnog otiska



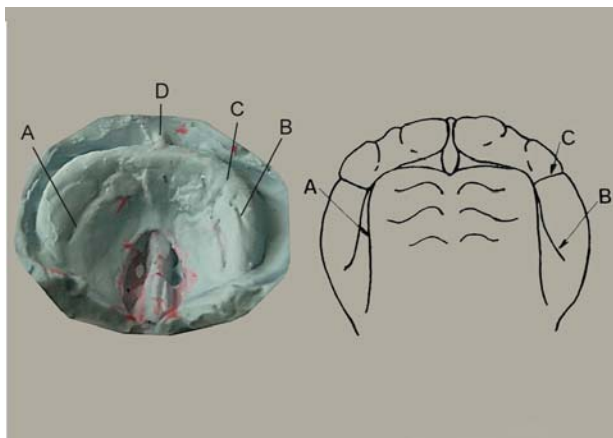
Sl. 5 – Radni model RB opturatora

Kod uzimanja korektivnog otiska za izradu opturatora postoji određena specifičnost u poređenju sa standardnim otiskom. Ona se ogleda u odnosu količine aktivatora prema količini katalizatora adicisionog silikona i u ovoj fazi trebalo bi obratiti posebnu pažnju na to. Koristi se dva puta veća količina aktivatora (nego za standardne otiske) čime se postiže brzo vezivanje otisne mase. Individualna kašika sa ovako pripremljenom otisnom masom unosi se u usta bebe u trenutku kada je već počelo vezivanje, a telesna temperatura bebe ovaj proces još više ubrzava, tako da se uzimanje korektivnog otiska završi za oko 40 sekundi. Treba obratiti pažnju na to da preterana količina aktivatora može dovesti do suprotnog efekta, u smislu nemogućnosti vezivanja aktivatora za katalizator otisne mase.

Nakon unošenja individualne kašike sa otisnom masom u usta bebe potrebno je svojom levom rukom izvršiti nekoliko pokreta po bebinoj obraznoj muskulaturi u smislu povlačenja obraza i gornje usne naniže, kako bi se precizno ocrtala granica pokretno-nepokretne sluzokože (visina opturatora), kao i položaj labijalnog frenuluma i ostalih plika (oslobađanje frenuluma).

Uz pomoć uzetog otiska, u zubotehničkoj laboratoriji izrađuje se radni model (slike 4 i 5). U ovom periodu (period novorođenčeta) alveolarni grebenovi nisu razvijeni te nose naziv alveolarni rubovi. Maksilarni alveolarni rub ima oblik

konjske potkovice i konstantne je konfiguracije. Ima dva dela, spoljni (labiobukalni) i unutrašnji (lingvalni). Spoljni deo diferencira se ranije i brže raste, što treba imati u vidu kod izrade opturatora, kako se ne bi onemogućio njegov rast. Na dobro uzetom otisku jasno se uočavaju i ostali anatomske detalji karakteristični za period beba (gingivalna brazda, dentalna brazda, lateralni sulkus, transversalne brazde), koji mogu delovati kao retencioni elementi ili suprotno, kao destabilizatori opturatora (slika 6).



Sl. 6 – Prikaz alveolarnih rubova: A - gingivalna brazda, B - dentalna brazda, C - lateralni sulkus, D - labijalni frenulum



Sl. 4 – Otisak gornje vilice

U daljem postupku, zjap koji postoji na radnom modelu (rascep sekundarnog nepca) popunjava se roze voskom (slika 7). Prema ovako dobijenom radnom modelu izrađuje se RB opturator od hladnog polimerizujućeg akrilata (slika 8). Opturator se detaljno pregleda, kako bi se otkrili oštri rubovi i vrši se poliranje kako ne bi došlo do oštećenja sluznice usne duplje. Zatim, vrši se proba u ustima bebe i insistira na upornosti majke (edukacija) kako bi se zadržala funkcija dojenja (slika 9).

U daljem periodu, RB opturator se izrađuje jednom nedeljno u prvih mesec dana, zbog intenzivnog rasta bebe, a kasnije jednom u mesec dana. RB opturator ima ulogu odvajanja usne od nosne šupljine, što omogućava formiranje odgovarajućeg negativnog pritiska. Na taj način omogućeno je hranjenje (slika 10).



Sl. 7 – Radni model sa roze voskom



Sl. 8 – Radni model i RB opturator



Sl. 9 – Proba opturatoru u ustima bebe

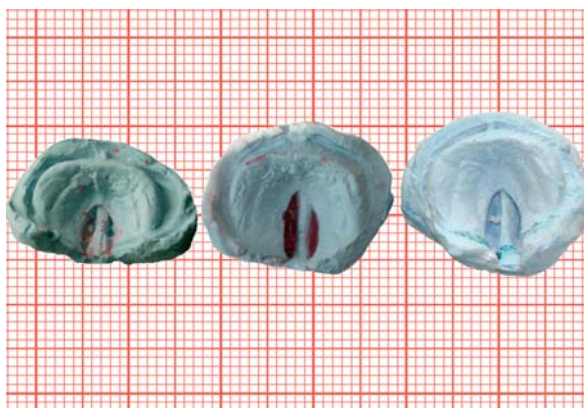


Sl. 10 – Hranjenje uz RB opturator

Pri svakoj kontroli (na dve nedelje), kada se kontroliše da li je opturator doveo do lezija alveolarnog ruba, lezija frenuluma ili pojave dekubitusa, prilagodavanje postojećeg opturatora alveolarnim grebinama postiže se uklanjanjem akrilata sa unutrašnje strane opturatora (strana koja naleže na alveolarni greben sa vestibularne strane) (slika 11). Na ovaj način, opturator ima funkciju sprečavanja širenja rasepa proporcionalno rastu i razvoju bebe, uz istovremeno omogućavanje rasta alveolarnih grebenova (slika 12).



Sl. 11 – Prilagodavanje postojećeg opturatoru uklanjanjem akrilata sa unutrašnje strane



Sl. 12 – Otisak gornje vilice neposredno nakon rođenja, posle mesec i 2 meseca

Diskusija

Ishrana beba sa rasepom nepca jeste veliki, prioritetni problem. Nasuprot ranijem shvatanju, poslednjih godina brojne studije govore o neophodnosti primene rane ortodontske terapije, upravo zbog omogućavanja što prirodnije funkcije hranjenja^{5, 8, 17}. Poseban značaj imala je studija koja je dokazala da korišćenje nepčanog opturatora i saveti roditeljima o hranjenju bebe, mogu skratiti vreme hranjenja, povećati količinu uzetog mleka i, kao posledicu toga, normalizovati rast i razvoj bebe¹⁴. Različiti položaji beba tokom dojenja takođe su proučavani kao uspešni u olakšavanju direktnog dojenja i ručno pomaganje tokom dojenja, a i pomoć oca u pridržavanju bebe u pravilnom položaju tokom dojenja pokazali su se kao veoma uspešni⁵. Rana ortodontska terapija koristi se u više od 54% centara za rasepe¹⁵.

Primena RB opturatora ima veliki značaj u hranjenju dece sa izolovanim rascenom nepca. Odvajajući usnu od nosne šupljine, deluje kao odupirač bradavice tokom dojenja, smanjuje potencijalne bolne ulceracije nosnog septuma tokom gutanja, koriguje adaptivno pozicioniranje jezika u rascap, šireći ga još više, poboljšava tok vazduha, uspostavlja sposobnost bebe da stvori intraoralni pritisak potreban za sisanje, smanjuje zadržavanje hrane u rascapu kao i njeno lepljenje za ivice zjapa, snižava nazalnu regurgitaciju i zagrcavanje hranom^{6,18}. Omogućavanjem funkcije dojenja kod bebe uspostavljaju se uslovi za normalizovanje međuviličnih odnosa (iz retrognatog u ortognatni odnos vilica).

RB opturator ima niz karakteristika po kojima se razlikuje od ostalih nepčanih opturatora^{16,19}. Pre svega, to je jedini opturator bez ekstraoralne fiksacije opisan u svetskoj literaturi do današnjih dana. Inače, poznata ekstraoralna fiksacija može biti u vidu žičanih elemenata i kapice ili nežnih lepljivih vrpce koje idu preko nosa do čela^{16,17,19}. Kod nošenja RB opturatora ne postoje nikakvi spoljni, vidljivi dodaci, što se pokazalo kao veoma važan faktor koji pozitivno utiče na psihu roditelja, pre svega, a i okoline. Upotreba RB opturatora bez ekstraoralne fiksacije zasnovana je na perfektnom otisku i dobrom poznavanju anatomskih detalja gornje vilice. Zbog toga se velika pažnja poklanja dužini opturatora (kako ne bi izazvala nadražaj za povraćanjem), visini (do optimalnog mesta prelaska pokretne u nepokretnu sluzokožu), obliku opturatora u nivou alveolarnog ruba (on je blago zaobljen obuhvatajući alveolarni rub). Posebnu pažnju treba obratiti na to da labijalni frenulum kao i ostale plike ne budu pokriveni akrilatom od strane opturatora, što ga može destabilizovati. Ovi anatomski detalji moraju biti oslobođeni kako bi mogli da vrše svoju funkciju. Opturator se uvek izrađuje tako da bude 2 mm širi, kako bi omogućio neometan rast alveolarnih grebenova do sledeće kontrole. Ovo se postiže ili stalnom izradom novih opturatora, ili se na radni model zalepi traka roze voska debljine 1–2 mm na labijalnobukalni deo i tek onda izradi opturator od akrilata tako da akrilat, ne prilježe direktno na spoljnu stranu alveolanog ruba, već odstoji 1–2 mm.

Nakon prvih mesec dana, kada se opturator menja na nedelju dana, novi opturatori se izrađuju jednom mesečno¹⁶.

Dobri rezultati primene RB opturatora postižu se i davanjem saveta roditeljima. Prilikom stavljanja opturatora u usta bebe, ne bi trebalo osušiti ih već nakvasiti, naročito njegovu palatinalnu stranu, čime se stvara tanak film između palatinalne strane opturatora i nepčane mukoze koji deluje kao dodatni stimulator proteze. Ortodont kažiprstom svoje desne ruke pridržava opturator nekoliko sekundi i vrlo brzo posle toga kod bebe se refleksno inicira sisanje, što ukazuje na odsustvo smetnji od strane aplikovanog aplikatora. Beba

se postavi u odgovarajući položaj, pod uglom od 45 stepeni ili više, i prinese se flašica mleka. Ovakav položaj sprovodi se kako bi se uspostavila kontrola nad nazalnom regurgitacijom. Glava i vrat bebe trebalo bi da budu u istoj ravni sa ramenima, ili neznatno savijeni prema grudima. Roditelji ne bi trebalo da zabacuju bebinu glavu unazad (hiperekstenzija). Poželjno je da se u flašicu stavi veća količina mleka od one koju beba može da konzumira, čime se izbegava potreba zabacivanja bebine glave unazad. Dodirivanjem uvek istog ugla usta bebe flašicom, nagoveštava se početak hranjenja. Potrebno je sačekati da beba voljno pokrene glavu u pravcu cucle. Bebina usne trebalo bi da započnu zatvaranje oko cucle. Flašice, tj. cucle trebalo bi da budu takve da mleko lagano ističe, a poprečni krstić na vrhu cucle omogućiti jednosmerni tok mleka - jednosmerni ventil. Tok mleka mora da bude dovoljan da zadrži bebinu zainteresovanost, ali i lagan, da beba može da diše između gutljaja. U početku, kod nekih beba, postoji nemogućnost koordinacije između gutanja i disanja, ali se vrlo brzo ova koordinacija uspostavlja.

Održavanje higijene opturatora kao i higijene same usne šupljine, takođe, predstavlja važan momenat. Beba nakon hranjenja treba da popije dve do tri kašičice prokuvane vode. Opturator nakon svakog hranjenja vadi se iz usta (što je praćeno protivljenjem i plačom bebe) i opere mlakom vodom bez deterdženta. Ne insistirati na izvlačenju opturatora iz usta ukoliko je beba zaspala tokom hranjenja, već sačekati da se beba probudi, pa tek onda provesti potrebnu higijenu.

Zahvaljujući primeni RB opturatora izbegnuto je korišćenje različitih oblika cucli, flašica i ostalih priručnih sredstava, a strah roditelja sveden na minimum. Deca sa rascenom nepca, hranjena RB opturatorom uz odgovarajuće savete roditeljima, napreduju u težini i po tome se ne razlikuju od ostale dece, što nam je i bio cilj.

Zaključak

U odnosu na opturator sa ekstraoralnom fiksacijom, RB opturator ima niz prednosti. Ishrana je olakšana, a primena i održavanje higijene jednostavnije. Pored toga, vreme adaptacije na primenjeni opturator kraće je i za odojčce i za roditelje. Pojava dekubitusa od strane metalnih prorešetaka isključena je, jer kod RB opturatora oni ne postoje. Svakako, podjednako važan je i povoljan psihički efekat kako na roditelje, tako i na okolinu, pošto se opturator spolja ne vidi.

Primena RB opturatora i potrebna edukacija roditelja imaju veliki značaj u skraćenju vremena dojenja i povećanju količine uzete hrane, te tako i za normalan razvoj i rast odojčadi sa izolovanim rascenom nepca.

L I T E R A T U R A

1. *Gorlin R.J, Cohen MM, Hennekam R.* Syndromes of the Head and Neck. 4th ed. Oxford University Press; 2001. p. 1282.
2. *Radojičić J.* Possible risk factors for the development of cleft lip and palate [thesis]. (Serbian)
3. *Johansson B, Ringsberg KC.* Parents' experiences of having a child with cleft lip and palate. *J Adv Nurs* 2004; 47(2): 165–73.
4. *Prabl C, Prabl-Andersen B, van 't Hof MA, Kuijpers-Jagtman AM.* Infant orthopedics and facial appearance: a randomized clinical trial (Dutchcleft). *Cleft Palate Craniofac J* 2006; 43(6): 659–64.

5. *Aniansson G, Svensson H, Becker M, Ingyarsson L.* Otitis media and feeding with breast milk of children with cleft palate. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2002; 36(1): 9–15.
6. *Tränkmann J.* Postnatal pre-and postoperative orthodontic treatment of cleft lip, jaw and palate. *Quintessenz* 1986; 37(1): 69–78. (German)
7. *Jones JE, Henderson L, Avery DR.* Use of a feeding obturator for infants with severe cleft lip and palate. *Spec Care Dentist* 1982; 2(3): 116–20.
8. *Turner L, Jacobsen C, Humenczuk M, Singhal VK, Moore D, Bell H.* The effects of lactation education and a prosthetic obturator appliance on feeding efficiency in infants with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2001; 38(5): 519–24.
9. *Beaumont D.* A study into weight gain in infants with cleft lip/palate. *Paediatr Nurs* 2008; 20(6): 20–3.
10. *Seth AK, McWilliams BJ.* Weight gain in children with cleft palate from birth to two years. *Cleft Palate J* 1988; 25(2): 146–50.
11. *Felix-Schollaart B, Hoeksma JB, Prahl-Andersen B.* Growth comparison between children with cleft lip and/or palate and controls. *Cleft Palate Craniofac J* 1992 ; 29(5): 475–80.
12. *Jones WB.* Weight gain and feeding in the neonate with cleft: a three-center study. *Cleft Palate J* 1988; 25(4): 379–84.
13. *Masarei AG, Sell D, Habel A, Mars M, Sommerlad BC, Wade A.* The nature of feeding in infants with unrepaired cleft lip and/or palate compared with healthy noncleft infants. *Cleft Palate Craniofac J* 2007; 44(3): 321–8.
14. *Maris CL, Endriga MC, Speltz ML, Jones K, DeKlyen M.* Are infants with orofacial clefts at risk for insecure mother-child attachments? *Cleft Palate Craniofac J* 2000; 37(3): 257–65.
15. *Masarei AG, Wade A, Mars M, Sommerlad BC, Sell D.* A randomized control trial investigating the effect of presurgical orthopedics on feeding in infants with cleft lip and/or palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2007; 44(2): 182–93.
16. *Oribovac Ž, Varga S.* Individual palated plate in the newborn inplants with cleft lip and palate. *Pediatar Croat* 2007; 51(2): 66–9. (Croatian)
17. *Losee JE, Kirschner RE.* *Comprehensive Cleft Care.* New York: McGraw Hill; 2008.
18. *Osuji OO.* Preparation of feeding obturators for infants with cleft lip and palate. *J Clin Pediatr Dent.* 1995 Spring;19(3): 211–4.
19. *Huebener DV, Liu JR.* *Multidisciplinary Management of Cleft Lip and Palate.* Orlando, FL: WB Saunders. 1990;601–607.

Rad primljen 24. XI 2008.



Large saphenous venous graft aneurysm mimicking atypical mediastinal mass

Velika aneurizma safenskog venskog grafta kao atipična medijastinalna masa

Mirjana Krotin*, Miljko Ristić†, Marija Zdravković*,
Danica Popović-Lisulov*, Jovica Saponjski‡, Svetomir Putnik†

Clinical Hospital Center Bezanijska Kosa, *Department of Cardiology, †Department of Radiology, Belgrade, Serbia; Clinical Center of Serbia, ‡Institute for Cardiovascular Disease, Belgrade, Serbia

Abstract

Background. Saphenous venous graft (SVG) aneurysm is a very rare but potentially fatal complication of the coronary artery bypass surgery. **Case report.** We reported a case of 72-year-old man admitted to hospital because of atypical chest pain related to body motions in horizontal position, especially to the left side. Pain was followed by dyspnea, palpitations, fatigue, cough, yellow sputum expectorations, as well as elevated temperature. He had had coronary artery bypass grafting (CABG) surgery with saphenous vein grafts (SVGs) to the left anterior descending artery (LAD) and right coronary artery (RCA) 27 years earlier. Chest X-ray revealed a poor-defined shadow in the region of the right atrium. A transthoracic echocardiogram revealed an atypical tumorous mediastinal mass near the right atrium and right ventricle that seemed partially calcified on transesophageal echocardiography (TEE). CT scan confirmed an atypical mediastinal mass in contact with the right ventricle that might be a right ventricle aneurysm, pericardial cyst or SVG aneurysm. Coronary angiography was performed subsequently and it revealed a big saphenous venous graft aneurysm originating from the previous venous graft to the RCA. The aneurysm was resected and a new bypass graft was placed. Histopathology confirmed a true aneurysm of the venous graft. **Conclusion.** Although SVG aneurysm is a very rare complication of CABG surgery, patients presenting with atypical hilar or mediastinal mass following CABG should always be evaluated firstly for existence of this cardiac surgical complication.

Key words:

coronary artery bypass; saphenous vein; coronary aneurysm; diagnosis; differential; cardiovascular surgical procedures; postoperative complications.

Apstrakt

Uvod. Aneurizma safenskog venskog grafta (SVG) retka je ali potencijalno fatalna komplikacija hirurške revaskularizacije miokarda. **Prikaz bolesnika.** Prikazan je 72-godišnji bolesnik sa povoljnim tokom lečenja koji je primljen u bolnicu zbog atipičnih bolova u grudima, koji su se pojačavali pri ležanju na levoj strani. Bolesnik se žalio i na kratak dah, preskakanje srca, malaksalost, kašalj i iskašljavanje žućkastog šljajma, a takođe, povremeno je imao i povišenu temperaturu. Pre 27 godina kod bolesnika urađena je hirurška revaskularizacija miokarda safenskim venskim graftovima na levoj prednoj descendencijalnoj koronarnoj arteriji (LAD) i desnoj koronarnoj arteriji (RCA). Radiografski, viđena je nejasna senka u projekciji desne pretkomore. Ehokardiografski, utvrđeno je postojanje atipične medijastinalne mase, koja je u bliskom kontaktu sa desnom pretkomorom i desnom komorom, a transezofagealnom ehokardiografijom u njoj su viđene i kalcifikacije. Kompjuterizovanom tomografijom grudnog koša potvrđeno je postojanje atipične medijastinalne mase u bliskom kontaktu sa desnom komorom i pretkomorom. Diferencijalno dijagnostički razmatrana je aneurizma desne komore, perikardijalna cista ili aneurizma safenskog venskog grafta. Koronarografskim pregledom postavljena je definitivna dijagnoza aneurizme safenskog venskog grafta na RCA arteriji. Aneurizma je resecirana i stavljen je novi venski graft. Histopatološki nalaz potvrdio je da se radi o pravoj aneurizmi safenskog grafta. **Zaključak.** Iako je aneurizma SVG vrlo retka komplikacija hirurške revaskularizacije miokarda kod bolesnika sa prethodnom revaskularizacijom miokarda, kod kojih se dijagnostikuje atipična medijastinalna ili parahilarna masa, potrebno je uvek najpre isključiti postojanje aneurizme safenskog venskog grafta.

Ključne reči:

aortokoronarno premoščavanje; v. saphena; aneurizma, koronarna; dijagnoza; diferencijalna; hirurgija, kardiovaskularna, procedure; postoperativne komplikacije.

Introduction

Saphenous venous graft (SVG) aneurysm is a very rare but potentially fatal complication of coronary artery bypass surgery (CABG) with a wide variation in clinical presentations ranging from recurrent atypical chest pain to a sudden cardiac death. Aneurysms of saphenous vein grafts to coronary arteries were first reported in 1975. Since that time only a few cases have been described in medical literature^{1,2}. We reported a case of saphenous venous graft aneurysm diagnosed 27 years after coronary artery bypass surgery, presented with atypical chest pain and X-ray shadow in the paracardial right position.

Case report

In April 2006, a 72-year-old man was admitted to the hospital because of atypical chest pain followed by fatigue, dyspnea, elevated blood temperature, coughing and yellow sputum expectorations. Chest pain was related to body motions in horizontal position, especially on the left side. The patient had been submitted to coronary artery bypass surgery with SVG to the left anterior descending artery (LAD) and to the right coronary artery (RCA) 27 years earlier. His medical history showed hypertension for 30 years and atrial fibrillation for eight years; he had been receiving oral anticoagulant therapy. Three years before this hospitalization he had been submitted aortofemoral bypass graft surgery and preoperative echocardiogram, without any atypical findings.

On admission, a grade III/IV systolic murmur was audible at the right side of the second intercostals space. Physical examination revealed lower breathing at the basal part of the right lung and inspiratory crepitant hales at the basal part of the left lung. ECG was without any ischemic changes. Chest radiography revealed an abnormal right-sided cardiac contour. A transthoracic echocardiogram revealed an atypical mediastinal mass in close contact with the right atrium and right ventricle, of 70 × 60 mm (Figure 1). Trans-



Fig. 1 – A transthoracic echocardiogram revealed an atypical mediastinal mass in close contact with right atrium and right ventricle, 70 × 60 mm

esophageal echocardiography (TEE) confirmed atypical formation of 70 × 50 mm, in close contact to the right atrium,

partially calcified, without causing pathological intracardial gradient. After TEE the origin of this mass yet was not clear, thus thoracic CT scan was performed. CT scan confirmed the existence of an oval atypical mediastinal mass of the largest dimensions of 71 × 73 mm, in contact with the right ventricle and right atrium (Figure 2). The right ventricle aneurysm

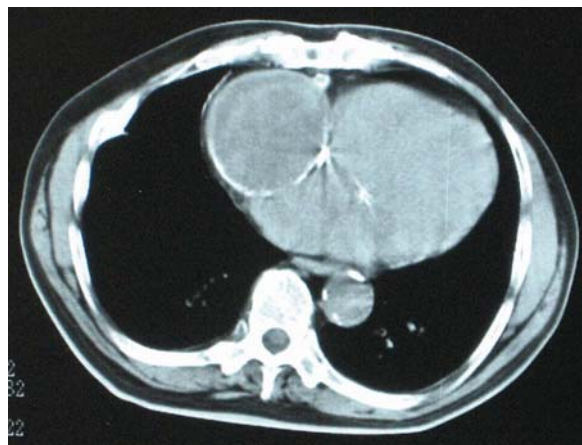


Fig. 2 – CT scan confirmed the existence of an oval atypical mediastinal mass, the largest dimensions of 71 × 73 mm, in contact with the right ventricle and right atrium

with thrombotic masses was discussed as a more likely diagnosis, as well as tumorous mediastinal mass, pericardial cyst and pericardial tumor. Coronary angiography finally resolved the problem, revealing a big saphenous venous graft aneurysm in convolutes, originating from the previous venous graft to the RCA (Figure 3). Both grafts (RCA and

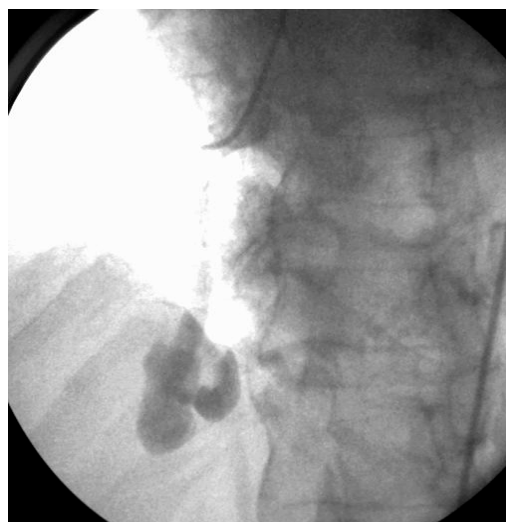


Fig. 3 – Coronary angiography finally resolved the problem revealing a big saphenous venous graft aneurysm in convolutes, originating from the previous venous graft to the RCA

LAD) were patent. Native RCA was occluded before graft insertion, while LAD and circumflex coronary artery (ACx) had nonsignificant atherosclerotic changes. The surgery was done on the beating heart. During the surgery it could be seen that the graft aneurysm was partially filled with thrombotic debris, but patent (Figure 4). Ligation of graft aneu-

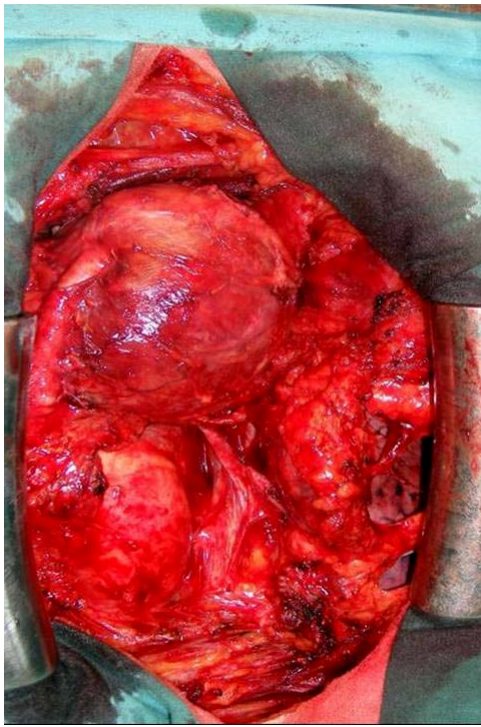


Fig. 4 – Surgical appearance

rysm was followed by acute ECG elevation on monitor, and after a fast resection and successful placement of the new venous graft ECG was completely normalized. Histopathology confirmed a true aneurysm of the venous graft. The patient recovered successfully and control echocardiography showed normal cardiac structure (Figure 5).



Fig. 5 – Control echocardiography showed normal cardiac structure

Discussion

We presented a patient who developed a large aneurysm of SVG to the right coronary artery 27 years after the coronary artery surgery. Aneurysms of vein grafts are late complications of CABG surgery, rare, but potentially fatal. Reported time of development of these complications can vary from 10–20 years postoperatively, but in this case it was even longer^{1,2}.

Almost all of the patients with a big SVG aneurysm have atypical chest pains. In all the reported cases anamnesis, physical examination and non-regular chest radiography were not enough to reveal the diagnosis of SVG aneurysm. In this case, as well as in the majority of reported cases, additional CT scan and echocardiography were necessary in order to find out the diagnosis, but the final solution was found out after coronarography. Most of the reported SVG aneurysms were described during echocardiography as a mass of unknown origin in close contact to heart, especially to right cardiac structures – right atrium, right ventricle and pulmonary artery outflow tract^{3–5}. In this case only coronary angiography revealed the true origin of atypical mediastinal mass previously seen by CT scan and echocardiography.

Most frequent lesions in venous grafts, found by histopathological analysis in patients with previous heart revascularization were lesions of the endothelium, causing thrombosis formation and a partial or complete lumen occlusion. In this case graft aneurysm was partially filled with thrombotic debris, but patent^{6,7}.

Options for SVG treatment are still discussed. There have been only a few reported cases managed with percutaneous endovascular procedures^{8,9}. However, most cases were successfully resolved by surgical ligation of the graft or resection of aneurysm by the replacement of a new conduit in the native coronary artery^{10,11}. Early surgery is a treatment of choice, preventing fatal graft rupture and potential embolization of mural thrombi to distal coronary artery segments¹². In this case, although graft aneurysm was partially filled with thrombotic debris, it was patent and ST elevation that was seen immediately after its ligation is a marker of preserved function.

Conclusion

Although SVG aneurysm is a very rare complication of CABG surgery, patients presenting with atypical hilar or mediastinal mass following CABG should always be evaluated firstly for the existence of this cardio-surgical complication, no matter how long ago the surgery had been done.

REFERENCES

1. Riabi M, Vasu CM, Tomatis LA, Schlosser RJ, Zimmerman G. Aneurysm of saphenous vein bypass graft to coronary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70(2): 358–9.
2. Benchimol A, Harris CL, Desser KB, Fleming H. Aneurysms of an aorto-coronary artery saphenous vein bypass graft—a case report. *Vasc Surg* 1975; 9(4): 261–4.
3. Kalimi R, Palazzo RS, Graver LM. Giant aneurysm of saphenous vein graft to coronary artery compressing the right atrium. *Ann Thorac Surg* 1999; 68(4): 1433–7.
4. Chiappini B, Poncet A, Noirbomme P, Verhelst R, Rubay J, Funken JC, et al. Giant aneurysm of aortocoronary saphenous vein graft compressing the left pulmonary artery. *J Card Surg* 2006; 21(4): 425–7.

5. Roth M, Sprengel U, Kraus B, Klövekorn WP, Bauer EP. Symptomatic aneurysm of a saphenous vein graft with compression of the right atrium. *Heart Surg Forum* 1999; 2(4): 338–40.
6. Tatić V, Kanjuh V, Rafajlović S, Suscević D, Ilić R. Morphological changes in aorto-coronary vein graft-the analysis of autopsy and biopsy material. *Vojnosanit Pregl* 2004; 61(5): 499–506. (Serbian)
7. Tatić V, Spasić P, Kanjuh V, Todorčić M. Morphological analysis of saphenous vein used for aortocoronary graft. *Vojnosanit Pregl* 1995; 52(4): 311–24. (English, Serbian)
8. Jamsbidi P, Resink T, Erne P. Staged stenting of a long aneurysm of a saphenous vein coronary artery bypass graft. *J Invasive Cardiol* 2008; 20(1): E1–5.
9. Parry DJ, Winburn IC, Wilkins GT, Bunton RW. Expanding retrograde saphenous vein graft aneurysm treated with endovascular coiling. *Ann Thorac Surg* 2005; 80(6): 2374–6.
10. Lopez-Velarde P, Hallman GL, Treisman B. Aneurysm of an aortocoronary saphenous vein bypass graft presenting as an anterior mediastinal mass. *Ann Thorac Surg* 1988; 46(3): 349–50.
11. Williams ML, Rampersaud E, Wolfe WG. A man with saphenous vein graft aneurysms after bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 200; 77(5): 1815–7.
12. Forster DA, Hauptert MS. Large mediastinal mass secondary to an aortocoronary saphenous vein bypass graft aneurysm. *Ann Thorac Surg* 1991; 52(3): 547–8.

The paper received on January 20, 2009.



Liver actinomycosis mimicking liver tumour

Aktinomikoza koja imitira tumor jetre

Djordje M. Čulafić*, Nebojša S. Lekić†, Mirko D. Kerkez†, Dragana D. Mijač*

School of Medicine, Clinical Center of Serbia, Institute of Digestive Diseases, *Clinic of Gastroenterology and Hepatology, †Clinic of Surgery, Belgrade, Serbia

Abstract

Background. The liver actinomycosis is a rare disease associated with complex differentiation from the liver metastases or hepatocellular carcinoma. **Case report.** A 50-year old immunocompetent female patient was admitted to the Surgical Department in an exhausted condition, with dyspnea, significant weight loss and intermittent fever in the recent two months. Diagnostic procedures that followed, including abdominal ultrasound and computed tomography led us to the diagnosis of metastatic liver disease of unknown etiology with pleural and pericardial effusion. Intraoperatively, the presence of liver pseudotumor without malignancy in the liver was confirmed. Histological examination confirmed the diagnosis of liver actinomycosis. Prolonged treatment with high dose penicillin was performed and all signs and symptoms resolved completely without further problems. The control abdominal ultrasound finding was normal. **Conclusion.** Liver actinomycosis has a nonspecific presentation, often mimicking liver tumor. A timely diagnosis as well as a combined surgical and antibiotic therapy is necessary in the treatment of patients with primary disease and prevention of complications.

Key words:

actinomycosis; liver neoplasms; granuloma, plasma cell; diagnosis, differential; therapeutics.

Apstrakt

Uvod. Aktinomikoza jetre je retko oboljenje koje često imitira metastatske bolesti jetre ili hepatocelularni karcinom. **Prikaz bolesnika.** Bolesnica stara 50 godina, primljena je u Odeljenje za hirurgiju u veoma teškom opštem stanju, dispnoična, sa povišenom temperaturom intermitentnog tipa, i podatkom o značajnom smanjenju telesne mase u poslednja dva meseca. Bolesnica je negirala ranije bolesti i operacije. Nakon obavljenog dijagnostičkog postupka, uključujući ultrazvuk i kompjuterizovanu tomografiju abdomena, postavljena je dijagnoza metastatske bolesti jetre nepoznate etiologije sa pleuralnim i perikardnim izlivima. Intraoperativno, kod bolesnice je utvrđeno prisustvo pseudotumora jetre, bez znakova maligniteta. Patohistološkom analizom postavljena je dijagnoza aktinomikoze jetre i sprovedeno je lečenje visokim dozama penicilina. U daljem praćenju bolesnice svi simptomi i znaci bolesti povukli su se, a fizikalni nalaz, laboratorijske analize i kontrolni ultrazvuk abdomena bili su u granicama normale. **Zaključak.** Aktinomikoza jetre može imitirati tumore jetre. Povoljan ishod zavisi od ranog postavljanja dijagnoze i otpočinjanja antibiotske terapije u kombinaciji sa hirurškim lečenjem pseudotumora jetre.

Ključne reči:

aktinomikoza; jetra, neoplazme; granulom, plazmocelularni; dijagnoza, diferencijalna; lečenje.

Introduction

Actinomycosis is an extremely rare benign disease. In most cases, the diagnosis is made intraoperatively by histological examination of resected material. *Actinomyces Israeli* can generate putrid and granulomatous infections¹. It is a normal flora of the oropharynx, gastrointestinal tract, and female genital tract; inoculation occurs with mucosal disruption. A review of the literature to date has shown that it can manifest as abscesses in the central nervous system, cervicofacial region and chest, and as pelvicoabdominal actinomycosis with liver dissemination,

but intraabdominally, the ileocecal region is most frequently affected²⁻⁵.

Liver is infiltrated in 15% of all cases of abdominal actinomycosis⁶⁻⁹. Moreover, liver is primarily infiltrated in only 5% of all actinomycosis infections. However, primary focus of actinomycosis is extremely difficult to identify. When the primary source is not identified, it is then classified as an isolated hepatic actinomycosis (IHA)¹⁰. According to clinical and radiological characteristics a solitary liver focal lesion is often misinterpreted as primary or metastatic liver tumor¹¹.

We presented a rare case of IHA that proved to be diagnostic and management challenge.

Case report

A 50-year old female patient was admitted to the hospital on January 17 2002 with a two-month history of right upper quadrant pain, cyclic low-grade fevers up to 37.8 °C, cough, dyspnea, severe weight loss (25 kg body weight decreases during two months), irregular bowel movements (constipation), loss of appetite and fatigue. Empirically, the patient was started on clarithromycin tablets 500 mg twice daily, for 7 days, with no improvement. A medical history included previously good health and general good condition.

Physical examination revealed severe general condition, malnutrition with body mass index (BMI) 16 kg/m², low blood pressure of 85/60 mmHg, tachycardia (puls rate 120/min), tachypnea respiratory rate of 22 breaths per minute), dyspnea, low-grade fever of 38° C and tender right upper quadrant. Abnormal laboratory values included mild leukocytosis (white blood cells 12.4 × 10⁹/L), erythrocyte sedimentation rate 70 mm/h, fibrinogen 7.4 g/L, C-reactive protein 38.0 mg/dL, hyposideremic anemia (hemoglobin 94 g/L, red blood cells 3.38 × 10¹²/L, mean corpuscular volume (MCV) 72 fL, serum Fe 5.6 μmol/L), decreased total proteins (55.5 g/L), and albumins (29 g/L) with abnormal values of aspartate aminotransferase (58 U/L), alanine aminotransferase (78 U/L), alkaline phosphatase (162 U/L), S gamma glutamyl transpeptidase 64 U/L, and total bilirubine (22 μmol/L). Other laboratory analyses were within normal ranges including tumor markers (alphafetoprotein, cancer antigen (CA) 19-9 and carcinoembryonic antigen (CEA). Virus analyses such as hepatitis B surface antigen (HbsAg), anti-hepatitis C virus (anti HCV) and anti-human immunodeficiency virus (anti-HIV) were negative.

Abdominal ultrasound revealed several liver lesions in the right lobe, the largest measuring 6.7 × 6.8 cm, 5.7 × 3.2 cm and 3.2 × 2.7 cm (Figures 1 and 2). Abdominal computed tomography (CT) confirmed the previous ultrasound examination, while pelvic CT was normal (Figures 3 and 4).

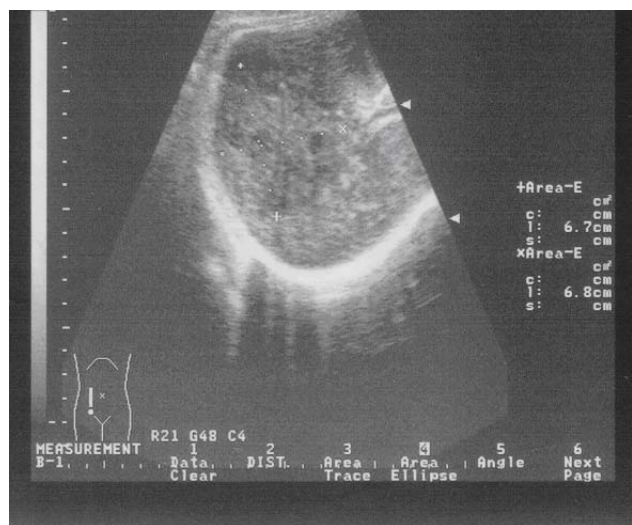


Fig. 1 – Abdominal ultrasonographic finding: the largest actinomycotic node in the right liver lobe

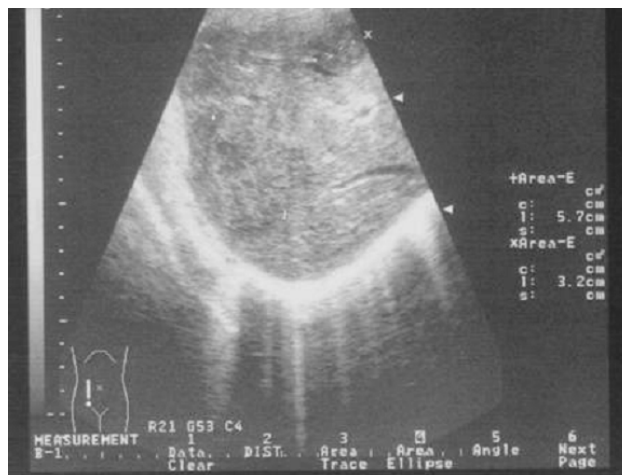


Fig. 2 – Abdominal ultrasonographic finding: other actinomycotic nodes in the right liver lobe

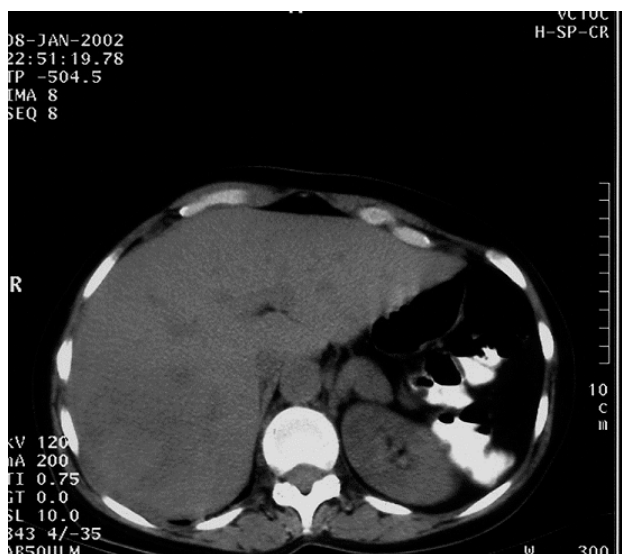


Fig. 3 – Abdominal computed tomography scan showed several liver focal lesions

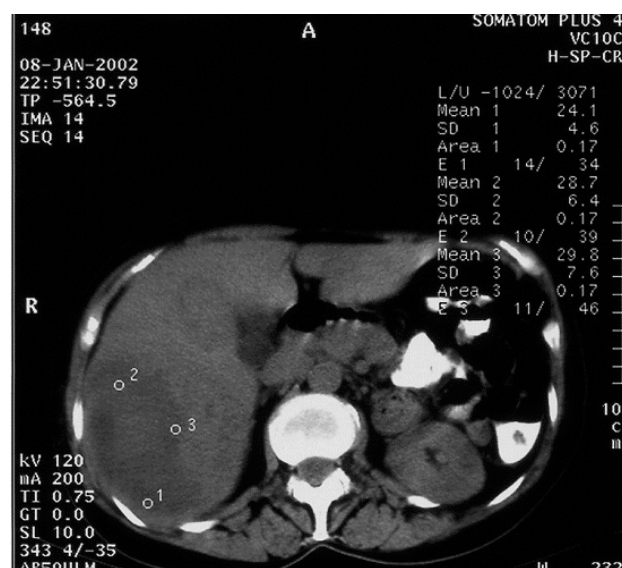


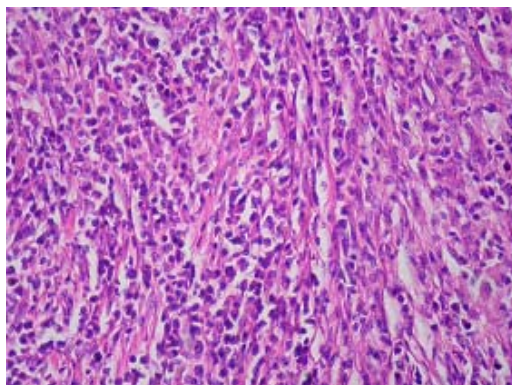
Fig. 4 – Abdominal computed tomography scan revealed the largest focal lesion in the right liver lobe

Chest radiography showed a mild elevation of both hemidiaphragms without any changes in the lung parenchyma. There was the right pleural effusion. The patient underwent percutaneous aspiration of the right pleura, yielding 300 mL simple fluid, bacteriologically sterile and contained no malignant cells. Ultrasound examination of the heart showed pericardial effusion with fibrin deposition in pericardial walls.

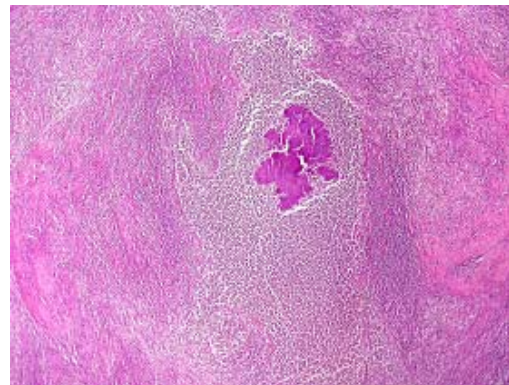
Initial radiologic diagnosis was hepatic metastases of unknown etiology and subsequently exploratory laparotomy was indicated. The operation was scheduled for February 11 2002.

Intraoperatively, there were inflammatory colonic wall thickness adhered to liver pseudotumor in the segment VI, without any tumor mass in the colon. In addition, two hepatic pseudotumors were found in the segment VII and in a part of the segment VIII. Within the largest tumor there was greenish putrid content and in the smaller ones yellow, hard, vaguely defined infiltrates. The content of the largest pseudotumor was bacteriologically sterile with no malignant cells. The affected liver segments were resected.

Histopathologic examination confirmed inflammatory pseudotumor with the areas of focal suppuration. Solid highly cellular areas consisted of myofibroblastic cells and polymorphous lymphoid infiltrates with the domination of plasma cells, lymphocytes and histiocytes (Figure 5a) with a confirmed polytypical immunophenotypes of lymphoid cells. Within a part of abscess, changes were noticed, so-called "sulphur granules", which histochemically resembled actinomycetes (Figure 5b).



5a



5b

Fig. 5a – Massive inflammatory pseudotumor proliferation around abscess foci with cellular dominantly plasmocytic infiltration (hematoxylin-eosin, 112×).

Fig. 5b – Area of abscess with sulphur granules showing actinomycotic aggregates (hematoxylin-eosin, 64×).

The treatment with benzylpenicillin 10 million units daily intravenously started on February 17th 2002, and was continued for 6 weeks and oral amoxicillin 500 mg/three times daily, for 6 months. Following the operation, the patient remained in excellent condition without any evidence of recurrence. Two weeks after the surgery, clinical findings, laboratory analysis and abdominal ultrasonography were within the normal ranges and the patient was discharged. Follow-up continued and five years after discharge, the patient was still doing well clinically.

Discussion

Actinomyces Israeli, gram-positive anaerobic bacteria combined with other types of *actinomyces* is a cause of chronic suppurative and granulomatous infective disease¹. Liver actinomycosis spreads directly from infected focus after abdominal trauma, gut perforation, or by hematogenous dissemination through hepatic arteries or portal vein¹².

Hepatic actinomycosis is usually solitary, and is reported as single liver abscess in 70% of cases¹³. It is characterized by solitary abscess collection with central necrosis surrounded by fibrin tissue and granulations, occurring more frequently in the right liver lobe¹⁴. Hepatic actinomycosis has been associated with a wide spectrum of clinical manifestations and has a highly variable clinical expression. Some authors described liver abscess due to hepatic actinomycosis following recurrent retrograde cholangitis and *actinomyces* septicemia^{2,4}.

In addition, a diagnostic dilemma is even higher due to widespread radiographic presentations. It has been noted that actinomycotic abscesses have no radiographic differences compared with those of other causes¹⁵. This radiographic-diagnostic dilemma is important consideration in such clinical scenario.

Thus, the final diagnosis is made on pathology which is the gold standard to confirm or exclude the diagnosis of actinomycosis. Unlike amebic abscesses and echinococcal cysts of the liver, sulphur granules found in purulent exudate give positive reaction by gram and silver methenamine confirming actinomycosis¹⁶.

Abdominal actinomycosis usually occurs after trauma, perforation of gut, or surgical manipulation of gastrointestinal tract⁹.

In IHA propagation towards diaphragm and lungs is supported by proteolytic enzyme exuded by *actinomyces*^{6,16}. *Actinomyces* penetrate pleural space through lymph vessels or pleuro-peritoneal communications on diaphragm¹⁷.

As our patient did not have any history of abdominal surgery or trauma, the origin of infection was unknown. We also confirmed propagation towards diaphragm with pericardial and right pleural effusion in our case.

Radiographically, solid tumor with nonspecific peripheral retention of contrast is not typical for IHA¹⁴. There is incongruity between ultrasonographic and CT findings of IHA. Ultrasonographic finding identifies inflammatory tumor or abscess collection as single hyperechogenic lesion, whereas CT finding shows hypodense multilocular lesions. In some cases multiple inflammatory lesions have radiographic features of an echinococcal cyst¹⁸.

However, as a main diagnostic problem remains differentiation from metastatic liver disease including ovarian, colon etc.

Treatment of IHA is a combination of surgical removal of inflammatory lesion and antibiotic therapy. The treatment of choice for actinomycotic infections is penicillin^{19,20}. Microbes other than *Actinomyces* are frequently

isolated from cultures when combined antibiotic therapy should be considered. Alternative antibiotics for penicillin allergic patients include tetracycline, rifampicin, erythromycin, clindamycin, cephalothin, and chloramphenicol^{16,22}. In most patients a 3-month therapy is considered to have very good effect. The intravenous route should be used for the first 2–6 weeks followed by oral therapy for 3–12 months thereafter²¹.

Conclusion

Actinomycosis may mimic metastatic liver disease. A timely diagnosis as well as a combined surgical and antibiotic therapy is necessary in the treatment of patients with a primary disease and prevention of complications.

R E F E R E N C E S

1. *Felekouras E, Menenakos C, Griniatsos J, Deladetsima I, Kalaxanisi N, Nikiteas N*, et al. Liver resection in cases of isolated hepatic actinomycosis: case report and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 2004; 36(6–7): 535–8.
2. *van Marion WF, Thompson J, Mouton RP, Ottenboff TM, van Furth R*. Successful single antibiotic therapy in *Actinomyces* septicemia and liver abscess. *Infection* 1982; 10(5): 287–9.
3. *Sandin RL, Greene JN, Sarzier JS, Himelright I, Ku NN, Toney JF*, et al. Pelvicobdominal actinomycosis associated with an intrauterine contraceptive device. A case of liver dissemination mimicking metastatic ovarian cancer. *Ann Clin Lab Sci* 1993; 23(6): 448–55.
4. *Kazuhiko S, Hideaki A, Keitaro H, Shinichiro M*. A case of liver abscess due to hepatic actinomycosis following recurrent retrograde cholangitis. *J Jap surg Ass* 2002; 63: 1953–57.
5. *Felekouras E, Menenakos C, Griniatsos J, Deladetsima I, Kalaxanisi N, Nikiteas N*, et al. Liver resection in cases of isolated hepatic actinomycosis: case report and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 2004; 36(6–7): 535–8.
6. *Kasano Y, Tanimura H, Yamaue H, Hayashido M, Umamo Y*. Hepatic actinomycosis infiltrating the diaphragm and right lung. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(11): 2418–20.
7. *Roesler PJ Jr, Wills JS*. Hepatic actinomycosis: CT features. *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10(2): 335–7.
8. *Guglielmi A, Veraldi GF, Negri A, Battocchia A*. Primary hepatic actinomycosis: a clinical case report and review of the literature. *Ann Ital Chir* 1991; 62(2): 185–9.
9. *Wong JJ, Kinney TB, Miller FJ, Rivera-Sanfeliix G*. Hepatic actinomycotic abscesses: diagnosis and management. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186(1): 174–6.
10. *Tamsel S, Demirpolat G, Killi R, Elmas N*. Primary hepatic actinomycosis: a case of inflammatory pseudotumor (case report). *Tani Girişim Radyol* 2004; 10(2): 154–7. (Turkish)
11. *White JE, Chase CW, Kelley JE, Brock WB, Clark MO*. Inflammatory pseudotumor of the liver associated with extrahepatic infection. *South Med J* 1997; 90(1): 23–9.
12. *Mateos Colino A, Monte Secades R, Ibáñez Alonso D, Santiago Toscano J, Rabuñal Rey R, Soilán del Cerro JL*. Actinomycosis as the etiology of empyema. *Arch Bronconeumol* 1995; 31(6): 293–5. (Spanish)
13. *Meade RH 3rd*. Primary hepatic actinomycosis. *Gastroenterology* 1980; 78(2): 355–9.
14. *Miyamoto MI, Fang FC*. Pyogenic liver abscess involving *Actinomyces*: case report and review. *Clin Infect Dis* 1993; 16(2): 303–9.
15. *Russo T*. Agents of actinomycosis. In: *Mandell G, Bennett J, Dolin R*, editors. *Mandel's principles of infectious diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000. p. 2645–54.
16. *Tambay R, Côté J, Bourgault AM, Villeneuve JP*. An unusual case of hepatic abscess. *Can J Gastroenterol* 2001; 15(9): 615–7.
17. *Ubeda B, Vilana R, Bianchi L, Pujol T*. Primary hepatic actinomycosis: association with portal vein thrombosis. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165(1): 231–2.
18. *Kocabay G, Cagatay A, Eraksoy H, Tiryaki B, Alper A, Calangu S*. A case of isolated hepatic actinomycosis causing right pulmonary empyema. *Chin Med J* 2006; 119(13): 1133–5.
19. *Sharma M, Briski LE, Khatib R*. Hepatic actinomycosis: an overview of salient features and outcome of therapy. *Scand J Infect Dis* 2002; 34(5): 386–91.
20. *Suárez J, Aréjola JM, Calderón R, Prieto J, Gómez A, Zornoza G*. Primary hepatic actinomycosis. *Rev Med Univ Navarra* 1987; 31(1): 31–5. (Spanish)
21. *Rabusin M, D'Andrea N, Brizzzi F, Bussani R, Ventura A*. Primary hepatic actinomycosis. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15(4): 382–4.
22. *Sudhakar SS, Ross JJ*. Short-term treatment of actinomycosis: two cases and a review. *Clin Infect Dis* 2004; 38(3): 444–7.

The paper received on February 19, 2009.



Use of recombinant factor VIIa in the treatment of massive retroperitoneal bleeding due to severe necrotizing pancreatitis

Primena rekombinantnog faktora VIIa u lečenju masivnog retroperitonealnog krvarenja izazvanog teškim nekrotičnim pankreatitisom

Branislav Stefanović*, Branislava Stefanović†, Srdjan Mijatović*,
Dejan Radenković*, Nada Popović†, Ana Šijački*, Vesna Lačković‡

Clinical Center of Serbia, Emergency Center, *Center for emergency surgery, †Department of Anesthesiology, Belgrade, Serbia; School of Medicine, ‡Institute for Hystology and Embriology, Belgrade, Serbia

Apstrakt

Background. Recently, a growing number of case reports and case series have suggested that the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) may be effective in treatment of patients with non-hemophilic acquired coagulopathy not responding to conventional treatment such as major surgery, major trauma, sepsis, necrotizing pancreatitis and bleeding due to cerebral arteriovenous malformations. **Case report.** We presented a septic patient with massive, life-threatening bleeding caused by retroperitoneal necrosis, due to severe acute necrotizing pancreatitis. As conservative treatment (blood, plasma, cryoprecipitates and platelet transfusions) failed to induce cessation of bleeding, the patient was urgently operated on. In spite of usual procedures of surgical hemostasis (ligation, suture, thermocauterisation, fibrin glue, temporary tamponade), hemorrhage could not be stopped. The patient manifested the signs of hypothermia and metabolic acidosis and, therefore, the decision was made to use recombinant activated factor VII (Novo Seven®). The application of rFVIIa resulted in significant discontinuation of hemorrhage, restoration to normal blood count as well as other relevant coagulation parameters. **Conclusion.** Although application of rFVIIa is still in the initial clinical phase, and the experience is based mainly on uncontrolled series as well as on individual observations, it seems that this drug can be promising, potent and attractive adjunctive prohemostatic agent. This drug may play a beneficial role in the treatment of serious and unresponsive, "nonsurgical", life-threatening bleeding due to severe acute necrotizing pancreatitis.

Key words:
factor VIIa; hemorrhage; retroperitoneal space;
pancreatitis; digestive system surgical procedures.

Abstract

Uvod. U poslednje vreme sve veći broj prikaza i serija bolesnika ukazuje da primena rekombinantnog aktiviranog faktora VII (rFVIIa) može biti efikasna u lečenju bolesnika sa koagulopatijom nehemofilicnog porekla, neosetljivom na konvencionalno lečenje, kao što su hirurgija, trauma, sepsa, nekrotični pankreatitis i krvarenje usled cerebroarteriovenskih nepravilnosti. **Prikaz bolesnika.** Predstavili smo bolesnika sa sepsom i masivnim krvarenjem opasnim po život, izazvanim retroperitoneumskom nekrozom zbog teškog akutnog nekrotičnog pankreatitisa. Pošto nije bilo moguće zaustaviti krvarenje primenom konzervativnog lečenja, bolesnik je hitno operisan. Uprkos uobičajenim procedurama hirurške hemostaze (ligatura, sutura, termokauterizacija, fibrinski lepak, privremena tamponada) hemoragiju nije bilo moguće zaustaviti. Bolesnik je pokazivao znakove hipotermije i metaboličke acidoze, te je odlučeno da se primeni rekombinantni aktivirani faktor VII (Novo Seven®). Primena ovog faktora imala je za rezultat značajan prekid hemoragije, uspostavljanje normalnog broja crvenih krvnih zrnaca, kao i drugih važnih parametara koagulacije. **Zaključak.** Iako je primena rekombinantnog faktora VIIa još uvek u početnoj kliničkoj fazi, a iskustvo uglavnom zasnovano na nekontrolisanim serijama i individualnim zapažanjima, izgleda da ovaj lek obećava i da je moćan i atraktivan pomoćni prohemostatski preparat. Lek može imati pozitivnu ulogu u lečenju teškog i nereagujućeg „nehirurškog“, životnougrožavajućeg krvarenja usled ozbiljnog nekrotičnog pankreatitisa.

Ključne reči:
faktor VIIa; krvarenje; retroperitonealni prostor;
pankreatitis; hirurgija digestivnog sistema, procedure.

Introduction

It is well known that one of the most widespread complications of severe acute pancreatitis is sepsis caused by activation of proinflammatory cascade of mediators and followed by subsequent bacterial infection¹. Among many systemic complications of sepsis due to severe acute pancreatitis is sepsis-induced coagulopathy. Moreover, infected necrosis of the pancreas, peripancreatic and retroperitoneal tissue, may cause direct erosion of blood vessels, bringing about the risk of massive, often uncontrollable, unresponsive, even fatal bleeding.

Standard therapy for achieving hemostasis in these bleeding cases involves supplementation of blood and blood derivatives. If hemorrhage does not cease, such conservative treatment may further compromise coagulation, introducing patient to dilutional coagulopathy, or other posttransfusion complications. In life-threatening bleeding cases, emergency laparotomy is necessary, but an attempt of surgical hemostasis is rather limited and often unsuccessful.

Recently, a growing number of case reports and case series have suggested that the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) may be effective in treatment of patients with non-hemophilic acquired coagulopathy, who do not respond to conventional treatment such as major surgery, major trauma, sepsis, necrotizing pancreatitis and bleeding due to cerebral arteriovenous malformations²⁻⁷.

We reported a patient with severe acute necrotizing pancreatitis, complicated with sepsis who had life-threatening retroperitoneal bleeding irresponsive to standard blood products supplementation and surgical treatment, successfully treated with human recombinant activated factor VII (Novo Seven[®]; Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark).

Case report

A male patient, 55 years of age, was admitted to our institution with a two-week history of gallstone-induced acute pancreatitis and with no preexisting coagulopathy. Contrast computerized tomography (CCT) performed on day 6 from the admission verified the presence of necrotic zones in the pancreas (over 50%) and peripancreatic tissue, with tendency to expand towards the left retroperitoneal space. As the patient had no clinical or laboratory signs of generalized infection and sepsis, intensive conservative treatment was initiated immediately. In addition, prophylactic antibiotic therapy was applied, while three-lumen nasojejunal tube was inserted for enteral nutritive support.

On day 15 of his stay, the abdominal pain followed by abdominal distension (abdominal compartment) was noticed, while body temperature was increased abruptly (39° C). White blood count ($18 \times 10^9/L$) and C-reactive protein (380 mg/L) levels were increased along with aggravation of general condition. Percutaneous ultrasound-guided fine needle biopsy was performed and lavate was sent to microbiological identification. Two days later, *Klebsiella* and *E. coli* were discovered from the culture, and such evidence of infected necrosis called for immediate laparotomy. During the surgery, a large volume of ascites was evacuated while peripancreatic necrotic tissue was re-

moved, followed by lavage and drainage. Since a further progression of necrotic process could be expected, the decision was made not to carry out primary closure of the abdomen but to use zipper technique (Ethy-Zipp[®]) and to perform planned relaparotomies with successive staged abdominal lavages and additional necrosectomies. In the following 35 days, 7 additional staged lavages with necrosectomies were carried out. After day 35, the abdomen was definitely closed, and drains were placed in retroperitoneum for a continuous lavage. During relaparotomies and staged necrosectomies followed with lavages, local findings and general condition of the patient gradually improved. Since respiratory insufficiency was persistent, the patient was supported by assist ventilation all the time.

On day 55 of the stay, a sudden and fulminant abdominal hemorrhage occurred, which was manifested by a large amount of warm blood in surgical wound and abdominal drains. The initial blood loss was estimated to approximately 2 liters. Immediate relaparotomy was performed. Upon the abdomen exposure, besides enlarged, septically altered spleen with signs of incipient spontaneous rupture, diffuse bleeding from retroperitoneal space was noted. Splenectomy was carried out, but in spite of the attempts of surgical hemostasis, retroperitoneal hemorrhage could not be stopped. Tamponade of retroperitoneal space as the source of bleeding was performed and the abdomen closed temporary.

In spite of massive supplementation of blood and blood derivatives administered during the surgery and in an early (24 hours) postoperative period, (9 160 mL of whole blood – 25 units, 7 625 mL of fresh frozen human plasma – FFP – 38 units, 825 mL of cryoprecipitate – 30 units and 600 mL of platelets – 10 units), the patient kept on bleeding, with mean blood loss rate of about 130 mL/min. The patient manifested a picture of a severe hemorrhagic shock with hypothermia (35.8° C) and metabolic acidosis. Due to prominent hypotension and imminent cardiocirculatory collapse, inotropic support was initiated (adrenaline and dopamine).

At last, a desperate decision was made to use recombinant activated factor VII (Novo Seven[®]), and rFVIIa was applied in a dose of 120 µg/kg in *iv* bolus lasting 5 minutes. Two hours after application of the first dose of rFVIIa, the hemorrhage was drastically reduced. After 24 hours the same dose of Novo Seven[®] was repeated. Supplementation of blood and blood derivatives was continued for the next few days, and five days later a hemogram became completely normal, while hemorrhage definitely stopped (Table 1).

In spite of excessive replacement of blood and blood derivatives during a 48-hour period no signs of acute respiratory distress syndrome were manifested in the postoperative period. Moreover, no side-effects were noted following the application of recombinant factor VIIa in view of systemic thromboembolism, i.e. there was no laboratory or clinical confirmation of systemic thrombotic sequelae.

On day 70, the signs of candidal pulmonary infection were evident. In spite of repetitive and aggressive antimycotic therapy (fluconazole, amphotericin B), it failed to yield positive therapeutic effects. Therefore, on day 109 from hospitalization, lethal outcome with all signs of general Candida-associated sepsis occurred.

Table 1

Values of coagulation parameters during episodes of bleeding											
Day of bleeding	BT°C	RBC ($\times 10^{12}/L$)	Hg (g/L)	Htc (l/L)	Plt ($\times 10^9/L$)	PT (s)	PTT (s)	INR	D-dimer $\mu g/L$	AT ₃ (%)	Fibrinogen (g/L)
Day before bleeding	37.2	3.16	96	0.28	204	18.7	39.4	1.57	225	64	2,6
1th day of bleeding	35.8	1.61	48	0.14	59	21.4	38.4	1.80	351	45	2
2nd day of bleeding (1th day of NovoSeven)	36.3	2.84	88	0.25	70	12.4	34.4	1.04	291	62	3.2
3rd day (after) bleeding (2nd day of NovoSeven)	36.9	2.99	93	0.27	68	13.4	36.5	1.13	242	56	3.4
4th day (after) bleeding	37.0	3.18	100	0.29	96	9.8	30.7	0.82	231	62	3.7
5th day (after) bleeding	37.1	3.02	93	0.27	147	13.6	33.1	1.14	250	62	3.1
Normal range values						11.5	25–42		< 250	80–120	1.8–3.5

BT – body temperature; RBC – red blood cell count; Hg – hemoglobin serum value; Htc – hematocrit; Plt – platelets number; PT – protrombin time; PTT – partial tromboplastin time; INR – international ratio; AT₃ – antitrombin 3

Discussion

Operated patients with acute severe necrotizing pancreatitis may suffer from profound bleeding due to retroperitoneal necrosis, accompanied by sepsis-induced coagulopathy⁸. The standard treatment of such bleeding is an early, vigorous and aggressive replacement therapy by administration of blood products, but it promotes a risk of further dilutional coagulopathy, massive transfusion syndrome, and other possible posttransfusion complications⁹. Attempts of surgical hemostasis in these uncontrollable bleeding patients, such as ligation, suture, cauterization, temporary packing (tamponade), use of fibrin glue, or even argon beam laser, are often ineffective.

Such failure to control a source of bleeding often leads to consumption coagulopathy. An additional mechanism altering the process of clot formation is an activation of fibrinolytic system, excessive fibrinolysis and subsequent disruption of newly formed clots, which all make patient to be caught into a vicious cycle. Contributing effects of additional hypothermia and metabolic acidosis have negative impact on clotting process in view of further refractory coagulopathy, hypoperfusion and irreversible cellular shock¹⁰.

Recombinant activated factor VII (rFVIIa) was introduced in clinical medicine more than 10 years ago and licensed as prohemostatic agent for the treatment of hemophilic patients with inhibitors for over 5 years¹¹. Recombinant activated factor VIIa is a 50 kDa analog of the naturally occurring serine protease¹². Circulating half-life of rFVIIa is 2.7 hours¹¹. Recombinant activated factor VII increases local thrombin generation at sites where the endothelium is damaged, resulting in an increased platelet activation and aggregation and enhancing fibrin deposition¹³. Recombinant activated factor VIIa also decreases the lag-time of clot formation¹⁴. Final result of such rFVIIa action is stable, insoluble fibrin "superclot", which has stronger architecture and is

much more resistant to degradation by fibrinolytic enzymes compared with normal clot¹⁵.

There has been still considerable disagreement on the mechanism of action of rFVIIa, so its mode of action has not been established yet. According to current knowledge the mode of action of recombinant factor VIIa might be based on two possible alternative mechanisms.

The first mechanism, supported by Mann et al.¹⁶ is dependent upon and mediated by the tissue-factor pathway. Recombinant activated factor VIIa becomes active after forming a complex with tissue factor (TF), which is released from subendothelial media of damaged vessel wall. This complex (rFVIIa-TF) initiates the activation of coagulation cascade by the extrinsic pathway, activating factors X and IX – just at the site of the vessel injury, and without triggering the systemic activation of blood coagulation. In that way, rFVIIa makes "bypass", avoiding and eliminating systemic coagulation effects^{4,13}.

Another mechanism of action of rFVIIa revised the classical concept of coagulation cascade. This is a cell-based model, designed on the theory about dominating cell membrane role. A cell-based model emphasizes the importance of specific cell receptors for coagulation proteins and states that hemostasis takes place on two cell surfaces: TF bearing cells and activated platelet membranes¹⁷. According to this hypothesis, rFVIIa initiates coagulation in the absence of tissue-factor pathway. Triggering a direct activation of factor X, rFVIIa leads to acceleration and amplification of thrombin generation on the surface of phospholipid membrane of activated platelets, adhering at the site of the injury. Final result of this action is a subsequent formation of fibrin clot^{4,14,17,18}.

According to the aforementioned, rFVIIa has two potential and possible sites of action in surgery and trauma: at injury site, where rFVIIa binds to tissue factor (TF), previously released from the injured vessel, and on the surface of

activated platelets, producing thrombin, independently of TF⁴.

The only requirement for a sufficient activity of rFVIIa is enough quantity of platelets ($> 50 \times 10^9/L$) and enough quantity of fibrinogen ($> 50 \text{ mg/dL}$). According to the experience so far, rFVIIa activity has not been reduced by hypothermia. The only limiting factor lowering the effect of rFVIIa is metabolic acidosis¹⁹.

Whatever it generally does, rFVIIa markedly stopped the fulminant hemorrhage in our patient with severe acute necrotizing pancreatitis. It was clear that initially ruptured septic spleen was not the primary source of bleeding, but diffuse altered peripancreatic and retroperitoneal veins were the main origin of hemorrhage. The cessation of bleeding did not occur immediately, but slowly, during the following 24 hours from the start of rFVIIa administration. The parameters of coagulation cascade also restored to normal during the next several days and the patient recovered coagulation status. After that time, the patient was alive during the following two months. His death was not related to bleeding, but caused by candidal sepsis.

An optimal dose of rFVIIa and timing of rFVIIa administration have not been determined yet. Although dosage depends on prophylactic or therapeutical use and varies in range from 20 $\mu\text{g/kg}$ to "megadose" of over 300 $\mu\text{g/kg}$, the majority of authors advocate, suggest and recommend a dose between 90–120 $\mu\text{g/kg}$ ¹⁸.

According to the majority of reports, timing of rFVIIa administration in uncontrollable life-threatening bleeding patients with a high rate of blood loss followed by unsuccessful and ineffective attempts of surgical hemostasis is – as soon as possible, before manifestation of hypothermia and metabolic acidosis, and before noticeable signs of irreversible hemorrhagic shock.

The cost-benefit of rFVIIa use is actually not known. Despite relatively expensive cost of its use, significantly de-

creased number of transfusion units of the whole blood and blood-derivatives, shortened stay in the intensive care unit, reduction of transfusion – related morbidity and bleeding – related mortality, as well as generally improved survival of patients treated with rFVIIa, indicate that this drug may be quite acceptable and convenient adjunctive prohemostatic agent⁹.

Conclusion

We reported a septic patient with unresponsive retroperitoneal bleeding caused by severe acute necrotizing pancreatitis, successfully treated with recombinant activated factor VII (Novo Seven[®]; Novo Nordisk; Bagsvaerd; Denmark).

Although application of recombinant factor VIIa is still in the initial clinical phase, and the experience is based mainly on uncontrolled series as well as on individual observations, it seems that this drug can be promising, potent and attractive adjunctive prohemostatic agent. Although our report offers limited insight into the subject, it could contribute to the establishment of some selection criteria for clinical use of rFVIIa. This drug may play a beneficial role in the treatment of serious and unresponsive, "non surgical", life – threatening bleeding due to severe acute necrotizing pancreatitis, as well as units transfused along with their complications and cut down total expenses.

Despite the fact that these results seem promising and encouraging, randomized multicentric clinical trials are necessary to confirm such initial observations.

Acknowledgments

This article was supported, serviced, realized and sponsored within the project by the Ministry of Science and Technology of the Republic Serbia No: 156031.

R E F E R E N C E S

1. Machala W, Wachowicz N, Komorowska A, Gaszynski W. The use of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis during acute pancreatitis - two case studies. *Med Sci Monit* 2004; 10(7): CS31–6.
2. Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinovitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet* 1999; 354(9193): 1879.
3. Eikelboom JW, Bird R, Blythe D, Coyle L, Gan E, Harvey M, et al. Recombinant activated factor VII for the treatment of life-threatening haemorrhage. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14(8): 713–7.
4. Grounds M. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and its use in severe bleeding in surgery and trauma: a review. *Blood Rev* 2003; 17 Suppl 1: S11–21.
5. Holcomb JB, Neville HL, Fischer CF, Hoots K. Use of recombinant FVIIa for intraperitoneal coagulopathic bleeding in a septic patient. *Curr Surg* 2003; 60(4): 423–7.
6. Svartholm E, Annerhagen V, Länne T. Treatment of bleeding in severe necrotizing pancreatitis with recombinant factor VIIa. *Anesthesiology* 2002; 96(6): 1528.
7. Novak V, Petrović B, Calija B, Mitov L, Rancić Z. Recombinant factor VII (NovoSeven) in intraoperative blood saving during neurosurgical treatment of the brain arteriovenous malformation. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64(2): 151–4.
8. Tsiotos GG, Luque-de León E, Søreide JA, Bannon MP, Zietlow SP, Baerga-Varela Y, et al. Management of necrotizing pancreatitis by repeated operative necrosectomy using a zipper technique. *Am J Surg* 1998;175(2): 91–8.
9. Kenet G. The use of recombinant factor VIIa for hemorrhage control in trauma patients.
10. Lynn M, Jeroukhimov I, Klein Y, Martinovitz U. Updates in the management of severe coagulopathy in trauma patients. *Intensive Care Med* 2002; 28 Suppl 2: S241–7.
11. Lisman T, De Groot PG. Mechanism of action of recombinant activated factor VII. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2003; 5: 5–10.
12. Key NS. Recombinant FVIIa for intractable hemorrhage: more questions than answers. *Transfusion* 2003; 43(12): 1649–51.
13. Hedner U. NovoSeven as a universal haemostatic agent. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11 Suppl 1: S1071–11.

14. Gerotziapas GT, Chakroun T, Depasse F, Arzoglou P, Samama MM, Elalamy I. The role of platelets and recombinant factor VIIa on thrombin generation, platelet activation and clot formation. *Thromb Haemost* 2004; 91: 977–85.
15. Martinowitz U, Kenet G, Segal E, Luboshitz J, Lubetsky A, Ingerslev J, et al. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma* 2001; 51(3): 431–8.
16. van't Veer C, Mann KG. The regulation of the factor VII-dependent coagulation pathway: rationale for the effectiveness of recombinant factor VIIa in refractory bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(4): 367–72.
17. Hofman, R., Brener, B. The use of recombinant factor VIIa in platelet disorders: Thrombocytopenia and Thrombocytopathia. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2003; 5(5): p. 45–7.
18. Roberts HR, Monroe DM, White GC. The use of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding disorders. *Blood* 2004; 104(13): 3858–64.
19. Martinowitz U, Michaelson M. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: A report by the Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005; 3(4): 1–9.

The paper received on March 25, 2009.



In the light of evolution

U svetlu evolucije

This year, 2009, celebrates the 200th anniversary of Charles Darwin's birth (February 12, 1809) and the 150th anniversary of the publication of Darwin's *On the Origin of Species* (November 24, 1859). The conceptual framework he set has had an immense impact on scientific research ever since, and his theory of evolution became one of the cornerstones of modern biology (Figure 1).

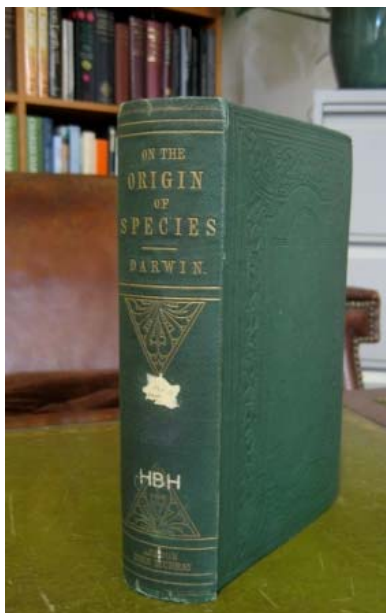


Fig. 1 – Darwin's book from 1859.

Charles Darwin, a son of a physician Robert Darwin and a grandson of a famous physician and poet of pre-Victorian era Erasmus Darwin, was born on February 12, 1809 in Shrewsbury, England. He was expected to follow the career choice of his father and grandfather. Aged 16, he started studies of medicine in Edinburgh, but soon changed his mind and enrolled at the Christ's College, University of Cambridge, in order to become a clergyman. While at Cambridge, his profound interest in natural science, his intelligence and diligence impressed professors and, upon graduation in 1831, he was recommended as a naturalist on the surveying voyage of HMS Beagle.

In *Autobiography* Darwin wrote that this voyage determined his whole career¹. Although only a graduate student

when he embarked, he was already a well qualified naturalist. He spent five years on the ship, circumnavigated the globe studying flora, fauna and geology, and returned to England with rich collections, for other scientists to study in years to come. The voyage of the Beagle was an adventure for a young man, but it also marked a beginning of an intellectual adventure that was (to use Gould's words) "far more thrilling" than the voyage itself.

Following the voyage of the Beagle, his focus shifted from collecting samples: in his notebooks he began to speculate about the transmutation and the origin of new species. It took him more than 20 years to publish his great work on evolution; but during that time he became one of the most respected scientists in the country.

Although Darwin published numerous books, *On The Origin of Species by Means of Natural Selection or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life* (1859) remains his most important and most famous work. It was, to borrow a reviewer's phrase, "the book of the season... and many seasons beyond the present". Darwin's theory of evolution, presented in this book, is one of the most well-known theories in the history of science, yet it has often been misrepresented and misunderstood. Darwin pointed out that there is unity behind the diversity of life, that all life on Earth is related by common ancestry and that species are not fixed, but can be and are modified. He considered natural selection the main but not the exclusive mechanism of evolution, the explanation of how "endless forms most beautiful and most wonderful have been, and are being evolved"².

It is known that the *Origin* was quickly sold out, reprinted and hotly debated. But, as far as the reception of Darwin's theory is concerned, it created controversies mainly among laymen, much less among biologists. In scientific circles, evolution received wide acceptance very quickly; what differed among professional scientists, was the reaction to his concept of natural selection³. In the following decades, one of the most influential journals, *The Lancet*, played an active role in the debate, publishing numerous reviews of Darwin's works.

For his contemporaries, Darwin was the man who had given new conceptions of the world of life. The physician and naturalist Carpenter⁴ called him "the Philosopher who has wrought a greater revolution in human thought within a

quarter of a century than any man of our time” and Wallace⁵ wrote “He has given us a theory which is itself a powerful instrument of research; has shown us how to combine into one consistent whole the facts accumulated by all the separate classes of workers, and has thereby revolutionized the whole study of nature”.

From the present perspective, 150 years later, we can say that genetic and molecular biology revolution in the 20th and 21st centuries has underpinned Darwin’s principle of unity behind the diversity of life, of common descent and modification. It has provided explanations for various problems Darwin was faced with, and, through growing knowledge of genomes, advanced our understanding of the processes of evolutionary change and relationships between living organisms.

Darwin’s ideas generated new approaches in the fields of medicine and public health as well. Modern evolutionary

theory is applied to better understanding health and disease; it offers both a general framework and a contribution to specific solutions. Principles of evolutionary biology can contribute to understanding disease processes, significance of our past adaptations in the modern environment, of individual genetic differences or of intragenomic conflict in human pathology, to reconstruct phylogenies, to make predictions about the spread of infectious diseases and the evolution of pathogens in terms of virulence/resistance and parasite-host coevolution⁶. Though Darwin himself did not write about the applications of his theory in medicine, his legacy influenced modern biomedical sciences.

Acknowledgements

This work was supported by the Ministry of Science and Technological Development of the Republic of Serbia (grant 143040).

Dragana Cvetković
University of Belgrade, School of Biology,
Belgrade, Serbia
E-mail: dragana@bio.bg.ac.rs

R E F E R E N C E S

1. *Barlow N*, editor. The Autobiography of Charles Darwin 1809–1882. London: Collins; 1958.
2. *Darwin CR*. On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life. London: John Murray; 1859.
3. *Ruse M*. Charles Darwin. Blackwell Great Minds. Florida: Blackwell Pub; 2008.
4. *Carpenter WB*. Charles Darwin: his life and work. *Mod Rev* 1882; 3: 500–24.
5. *Wallace AR*. The debt of science to Darwin. *Cent Mag* 1883; 25(3): 420–32.
6. *Nesse R, Stearns S*. The great opportunity: evolutionary applications to medicine and public health. *Evol Applic* 2008; 1: 28–48.



MD – Medical Data Medical Review

Novi časopis u našoj zemlji

Urednik

prof. dr sc. med. Petar Spasić

Zamenik

prof. dr sc. med. Dušan Lalošević

Uređivački odbor

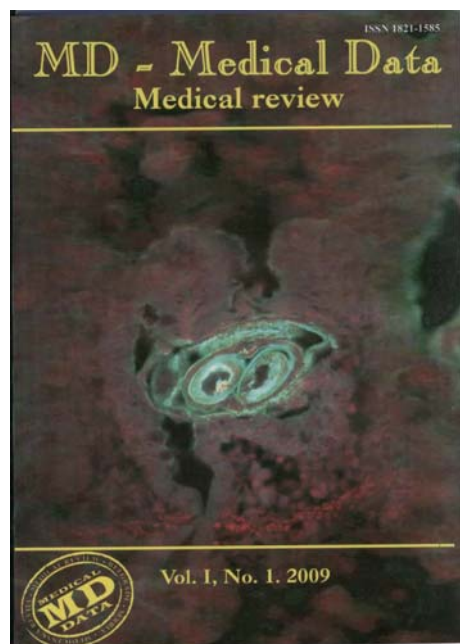
23 strana stručnjaka iz 15 zemalja i

25 stručnjaka iz naše zemlje.

Izdavač

Most art d.o.o. Zemun

Izlazi tromesečno



Upravo je izašao iz štampe drugi broj novog časopisa u našoj zemlji, *MD-Medical Data Medical Review*.

Časopis je namenjen domaćoj i međunarodnoj medicinskoj javnosti, i objavljuje radove iz bazičnih i kliničkih oblasti. Cilj mu je da tim radovima poveže domaću i međunarodnu medicinsku javnost, i to tako što će angažovanjem naučno kompetentnih domaćih i stranih autora da obrađuje aktuelne teme iz kliničke prakse i iz domena fundamentalnih istraživanja i time ukaže na današnja dostignuća u tim oblastima. Na taj način, moći će da se odmere i dometi domaćih u odnosu na strane najistaknutije naučnike. To je veoma značajno, jer moći će da pokaže u kojim domenima nauke smo na svetskom nivou, što će delovati podsticajno na široki krug istraživača da i sami dostignu taj nivo. Naime, već duže vremena izbrisana je granica između nacionalnih i svetskih dostignuća, tako da se vrednuje samo ono što može da izdrži svetsku konkurenciju. Stoga, jedino to i može da opravda sredstva utrošena za nauku, uključujući i ona (ma kako bila skromna) koja se izdvajaju u našoj zemlji. Ona su, u stvari, deo ukupnih sredstava u svetu koja se izdvajaju za nauku, pa bi svaki njihov utrošak koji ne vodi međunarodno konkurentnim (odnosno priznatim) rezultatima bio njihov čist gubitak.

Pokretanje ovog časopisa u ovom momentu ima veliki značaj, jer se naučna saznanja u svetu akumuliraju velikom brzinom, čak tolikom da su prema nedavnim američkim podacima naučna saznanja u poslednjih 30 godina udvostručena u odnosu na čitav period pisane istorije, pa do 1977. godine. Time hoće da se naglasi da će kompetentni revijski radovi, što je i jedno od opredeljenja ovog časopisa sa podnaslovom *Medical Review*, omogućiti čitaocima da u svakom momentu budu u toku sa dostignućima nauke u svetu u tretiranim oblastima, koje će, slično sadržaju prvog broja, biti raznovrsne.

Drugi cilj časopisa je da omogući domaćim i stranim kliničarima i predkliničarima da objavljuju i svoje originalne radove. Primer takvog rada u prvom broju časopisa je postavljena dijagnoza i izlečenje bolesnice od mačje gliste, koja se često zamenjuje karcinomom bronha, što je bila početna dijagnoza i u ovom slučaju. Isti se ističe jer je do sada u svetu opisano svega 11 bolesnika sa ovim oboljenjem. A svako može sebe da stavi u položaj u kome mu se saopšti da umesto od lako izlečive mačje gliste boluje od neizlečivog karcinoma bronha, odnosno oboljenja čija se dijagnoza i danas smatra jednakom smrtnoj presudi.

Od fundamentalnog značaja sa kliničkim implikacijama u ovom broju časopisa je rad „Uloga anti-DNA antitela u sistemskom eritemskom lupusu“, uključujući i razmatranje spravljanja vakcine za zaštitu od ovog oboljenja, čiji je uzrok za sada još nepoznat. Tu je, zatim, rad „Hemomodulacijski terapijski pristupi: primena selektivne i multimanevarske afe-reze“. Pored terapijskog pristupa ovom problemu u celini, autori iznose i vlastita iskustva međunarodnog značaja, u kojima je pokazano „da je kod primalaca ABO-inkompabilnog bubrega postignuta rapidna i efikasna *in vivo* redukcija aloantitela“, kao i da su „svi bolesnici podvrgnuti transplantaciji bubrega kroz imunsku barijeru krvno-grupnog sistema ABO bez komplikacija prošli perioperativni period, uz prihvatanje kalema“

Istovremeno, ovo ne znači da su ostali radovi u ovom broju časopisa manje značajni. Naprotiv, svi su oni od izvanrednog doprinosa za svoje oblasti, ali ovom prilikom treba ostaviti i čitaocima da sami procene njihovu aktuelnost.

Pokretanje jednog ovakvog novog časopisa predstavlja ne samo naučni već i kulturni događaj, lokalnog i međunarodnog značaja. Naime, činjenica da su se na poziv za učešće u međunarodnoj redakciji časopisa odazvala 23 eminentna

medicinska stručnjaka iz 15 zemalja sa više kontinenata govori u prilog visokom međunarodnom ugledu glavnog i odgovornog urednika i njegovog zamenika, kao i članova uređivačkog odbora. Ovo je, ujedno, i garancija da će slično prvom broju, i radovi u narednim brojevima biti na visokom međunarodnom nivou.

I, na kraju, veliko je zadovoljstvo za svakog stručnjaka iz oblasti medicinskih nauka kada se u našoj zemlji pojavi jedan ovakav časopis, koji, ni u kom slučaju, nije konkurent postojećim medicinskim časopisima sa višedecenijskom tradicijom, već naprosto dopuna koja pokriva međuprostor koji je kod nas dugo vremena bio prazan.

Stoga, pozivam sve kolege i kolegice ne samo da redovno prate ovaj novi časopis, već i da svojim radovima doprinesu njegovom ugledu i opstajanju. U tome se, zasigurno, neće pokajati. Garancija za to je ne samo sadržaj njegovog prvog broja, već i njegovi eminentni urednici, kao i brojni inostrani i domaći eksperti iz raznih oblasti medicine.

prof. dr Bogdan Bošković

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 omogućiti reprodukcija rezultata. Navesti podatke iz literature za uhodane metode, uključujući i statističke. Tačno identifikovati sve primenjene lekove i hemikalije, uključujući generičko ime, doze i načine davanja. Za ispitivanja na ljudima i životinjama navesti saglasnost etičkog komiteta.

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

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

Literatura

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

Primeri oblika referenci:

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

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

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

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

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

Tabele

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

Ilustracije

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

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

Skraćenice i simboli

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

Detaljno uputstvo može se dobiti u redakciji.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

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

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

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

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

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

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

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

Preparation of manuscript

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

1. Title page

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

2. Abstract and key words

The second page should carry a structured abstract with the title for original articles, metaanalyses and case reports. The abstract should state the purposes of the study or investigation, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals; observational and analytical methods), main findings (giving specific data and their statistical significance, if possible), and the principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations. **Structured** abstract should contain typical subtitles: *background/aim, methods, results and conclusion*. The abstract for metaanalyses and original papers should have up to 450 words, and up to 150 words for case reports (with subtitles *background, case report, conclusion*). Below the abstract authors should provide, and identify as such, 3–10 key words or short phrases that will assist indexers in cross-indexing the article and will be published with the abstract.

3. Text

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

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

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

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

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

References

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

Examples of references:

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

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

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

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

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

Tables

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

Illustrations

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

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

Abbreviations and symbols

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



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

Časopis „Vojnosanitetski pregled“ izlazi godišnje u 12 brojeva. Godišnja pretplata za 2009. godinu iznosi: 4 000 dinara za građane Srbije, 8 000 dinara za ustanove iz Srbije i 150 € za strane državljanke i ustanove. Sredstva se uplaćuju na tekući račun Vojnomedicinske akademije Beograd kod Uprave za javna plaćanja u Beogradu broj: **840-941621-02 VMA (za Vojnosanitetski pregled ili za VSP), PIB 102116082 ili na devizni račun kod Narodne banke broj: 54104-oznaka valute-549**. Uplatnicu (dokaz o uplati) dostaviti lično ili poštom (pismom, faksom, *e-mail*-om). Za zaposlene u MO i Vojsci Srbije moguća je i pretplata u 12 mesečnih rata putem trajnog naloga, tj. „odbijanjem od plate“. Popunjen obrazac poslati na adresu VSP-a.

PRIJAVA ZA PRETPLATU NA ČASOPIS „VOJNOSANITETSKI PREGLED“

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



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

Časopis „Vojnosanitetski pregled“ izlazi godišnje u 12 brojeva. Godišnja pretplata za 2009. godinu iznosi: 4 000 dinara za građane Srbije, 8 000 dinara za ustanove iz Srbije i 150 € za strane državljanke i ustanove. Sredstva se uplaćuju na tekući račun Vojnomedicinske akademije Beograd kod Uprave za javna plaćanja u Beogradu broj: **840-941621-02 VMA (za Vojnosanitetski pregled ili za VSP), PIB 102116082 ili na devizni račun kod Narodne banke broj: 54104-oznaka valute-549**. Uplatnicu (dokaz o uplati) dostaviti lično ili poštom (pismom, faksom, *e-mail*-om). Za zaposlene u MO i Vojsci Srbije moguća je i pretplata u 12 mesečnih rata putem trajnog naloga, tj. „odbijanjem od plate“. Popunjen obrazac poslati na adresu VSP-a.

PRIJAVA ZA PRETPLATU NA ČASOPIS „VOJNOSANITETSKI PREGLED“

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

